

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACIFEIN 250 mg/200 mg/50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje acidum acetylsalicylicum 250 mg, paracetamol 200 mg, coffeinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, z jedné strany s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. *Terapeutické indikace*

Přípravek se používá k léčbě bolesti mírné a středně silné intenzity, především při bolesti hlavy, zubů, bolesti vertebrogenního původu, při neuralgii a při bolestech kloubů a svalů spojených s akutními virovými onemocněními chřipkového charakteru.

Přípravky s obsahem kyseliny acetylsalicylové se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 16 let v průběhu horečnatého onemocnění.

4.2. *Dávkování a způsob podání*

Dávkování

Přípravek je určen pro dospělé pacienty a dospívající od 16 let. Dávkování je individuální. Při bolesti se užívají 1 - 2 tablety. Podle potřeby se může přípravek použít několikrát denně (každých 4 - 6 hodin). Denní dávka by neměla překročit 6 tablet.

Způsob podání

Přípravek se užívá během jídla nebo po jídle.

Kyselina acetylsalicylová a paracetamol mohou být současně podávány pouze krátkodobě (do 10 dnů).

U starších pacientů není třeba zvláštní úprava dávkování.

U pacientů s omezenou funkcí jater a ledvin je třeba zvýšené opatrnosti, viz bod 4.3 a 4.4.

4.3. *Kontraindikace*

Hypersenzitivita na léčivou látku, salicyláty, paracetamol, kofein nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Pacienti, u nichž po podání nesteroidních protizánětlivých přípravků došlo k rozvoji astmatu, kopřivky, akutní rýmy nebo jiných projevů alergické reakce

Vředová choroba gastroduodena

Závažná renální a hepatální insuficience, akutní hepatitida

Hemolytická anemie, krvácivé stavy a poruchy krevní srážlivosti

Chirurgické výkony spojené s masivnějším krvácením

Závažné srdeční selhání

Třetí trimestr těhotenství

Přípravek se nesmí podávat dětem a dospívajícím ve věku do 16 let při současně probíhajícím horečnatém onemocnění. Při podání kyseliny acetylsalicylové dětem a dospívajícím v průběhu horečnatého onemocnění hrozí vznik Reyova syndromu.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek se smí podávat po přísném uvážení poměru riziko/benefit při současně léčbě antikoagulancii a u pacientů s astma bronchiale. U nemocných s bronchiálním astmatem může dojít ke zhoršení astmatu. U pacientů s alergickou rinitidou, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo nosními polypy může podání ASA vyprovokovat vznik astmatického záchvatu.

Opatrnost je nutná u nemocných se sníženou funkcí jater nebo ledvin (renální a hepatální insuficience), neudává se však potřeba monitorování plazmatické koncentrace.

Přípravek s obsahem ASA není vhodné podávat pacientům s arthritida uratica, protože zpomalují vylučování kyseliny močové a urikosurik.

Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem a dospívajícím do 16 let v průběhu horečnatého onemocnění hrozí riziko vzniku velmi vzácného, život ohrožujícího Reyova syndromu. Reyův syndrom je charakterizován neinfekční encefalopatií a jaterním selháním. Typicky se objevuje po odeznění akutních příznaků horečnatého infekčního onemocnění (varicela, chřipkovité onemocnění). Mezi klinické projevy patří protrahované profusní zvracení, bolest hlavy, poruchy vědomí.

Acifein by se neměl užívat spolu s dalšími přípravky obsahujícími paracetamol. Současné užívání více než jednoho přípravku obsahujícího paracetamol zvyšuje riziko předávkování paracetamolem.

Užívání paracetamolu u pacientů současně užívajících jiné hepatotoxické léky nebo jiné léky metabolizované přes cytochrom P450 může být spojeno s jaterním poškozením. Tito pacienti by měli být pečlivě sledováni.

Paracetamol je ve vysokých dávkách (nad 6 až 10 g) hepatotoxický. Jaterní poškození se může vyvinout i při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Po dobu léčby se nesmí pít alkoholické nápoje.

Přípravky s obsahem paracetamolu by měly být užívány se zvýšenou opatrností u nemocných s deficitem enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy.

Během užívání Acifeinu by měl pacient omezit příjem přípravků obsahujících kofein.

Nadměrný příjem kofeinu může způsobit nervozitu, podrážděnost, nespavost a někdy také zrychlené bušení srdce. Zvláštní pozornost musí být věnována zejména nemocným se srdečními obtížemi, u kterých je větší riziko vzniku tachykardie nebo extrasystolie.

Dlouhodobé návykové užívání analgetik může vést k trvalému poškození ledvin včetně renálního selhání (analgetická nefropatie).

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, např. těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti a dospívající do 16 let věku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek zvyšuje riziko krvácení u pacientů užívajících antikoagulanty tím, že zvyšuje podíl volného léčiva jejich vytěsněním z vazby na proteiny. Stejným mechanismem zvyšuje účinek perorálních antidiabetik. ASA inhibuje tubulární sekreci methotrexátu. Aby se předešlo nežádoucím účinkům, je nutno při současném podávání redukovat dávku methotrexátu.

Současné podávání jiných léčiv ze skupiny nesteroidních antiflogistik zvyšuje riziko negativního vlivu na sliznici gastrointestinálního traktu důsledkem inhibice syntézy cytoprotektivních prostaglandinů a s vlivem na hemostázu. Rovněž při současném podání s kortikoidy se zvyšuje riziko krvácení do gastrointestinálního traktu.

Kombinace nesteroidních antiflogistik může být u pacientů současně užívajících diuretika příčinou akutního selhání ledvin v důsledku inhibice medulární syntézy vazodilatačních prostaglandinů, spojené s redukcí průtoku krve ledvinou. ASA zvyšuje plasmatickou koncentraci fenytoinu a kyseliny valproové a zvyšuje jejich toxicitu. ASA snižuje účinky urikosurik a snižuje vylučování kyseliny močové.

Kombinace přípravku se sulfonamidy může vést ke zvýšení jejich účinku.

Alkohol zvyšuje toxicitu ASA a paracetamolu.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) může tlumit její vliv na agregaci destiček. Tyto údaje však mají své limity a není znám jejich dopad na klinickou praxi. Zejména při ojedinelém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz 5.1).

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

Při souběžném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, kardiálních malformací a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a

postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byl hlášen zvýšený výskyt různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (do 100 mg/den včetně):

Klinické studie ukazují, že dávky do 100 mg/den pro omezené porodnické použití, které vyžadují specializované sledování, se zdají být bezpečné.

Dávky kyseliny acetylsalicylové nad 100 mg/den až do 500 mg/den:

Neexistují dostatečné klinické zkušenosti s použitím dávek nad 100 mg kyseliny acetylsalicylové/den až do 500 mg/den. Proto níže uvedená doporučení pro dávky nad 500 mg kyseliny acetylsalicylové/den a vyšší platí také pro toto rozmezí dávek.

Dávky kyseliny acetylsalicylové 500 mg/den a vyšší:

Od 20. týdne těhotenství může užívání Acifeinu způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomuto stavu může dojít krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstriktce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není nezbytně nutné. Pokud přípravek Acifein užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, dávka má být co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Při podávání kyseliny acetylsalicylové po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstriktce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstriktce ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktce/uzávěr *ductus arteriosus* a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše)

vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti v důsledku antiagregačního účinku, který se může objevit i po velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu

Proto je podávání kyseliny acetylsalicylové v dávkách vyšších než 100 mg/den během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). Dávky kyseliny acetylsalicylové do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického sledování.

Kojení

Paracetamol a salicyláty jsou vylučovány do mateřského mléka. Kofein je do mateřského mléka rovněž vylučován, může mít vliv na stav a chování kojence. Pokud je u matky nutné pravidelné podávání vyšších dávek přípravku během kojení, je třeba zvážit odstavení kojence.

Fertilita

Existují důkazy o tom, že léky které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů ovlivňují ovulaci a tím mohou způsobovat poškození ženské plodnosti. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klinické hodnocení přípravku nezjistilo vliv na bdělost pacientů. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Kofein obsažený v přípravku měl u některých pacientů během klinického hodnocení psychostimulační účinky.

4.8. Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je vedeno na základě níže uvedených frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: změny krevního obrazu, včetně trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, agranulocytóza

Není známo: zvýšené riziko krvácení (např. epistaxe, krvácení z dásní) způsobené antiagregačním účinkem a přetrvávající několik dní po ukončení léčby

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce (včetně hypotenze, dyspnoe, anafylaktického šoku, angioneurotického edému)

Velmi vzácné: hypersenzitivní reakce (včetně erytému, urtiky, nauzey, Quinckeho edému, hidrózy)

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: hypoglykemie

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

Psychiatrické poruchy

Časté: nervozita

Vzácné: agitovanost

Poruchy nervového systému

Časté: vertigo

Vzácné: tremor

Neznámá frekvence: cefalea, somnolence, amence

Poruchy oka

Neznámá frekvence: zrakové poruchy

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: vertigo

Neznámá frekvence: zhoršený sluch, tinitus

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace
Vzácné: tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus u jedinců alergických na léky skupiny NSA

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest v epigastriu, nauzea, pyróza

Méně časté: vomitus

Vzácné: ezofagitida, diarea, gastrointestinální ulcerace, haemorrhagia

Velmi vzácné: gastrointestinální perforace

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: zvýšené transaminázy

Velmi vzácné: poruchy jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: hyperhidróza, kožní poruchy

Velmi vzácné: závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exematózní pustulóza)

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: poruchy renální funkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: únava

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících do 16 let s virovým onemocněním se po podání ASA může rozvinout Reyův syndrom.

Popis vybraných nežádoucích účinků

metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

4.9 Předávkování

Intoxikace ASA se projevuje hučením v uších, bolestmi hlavy, závratí a zmateností. Závažnější intoxikaci charakterizuje hyperpnoe, nauzea, zvracení, poruchy acidobazické rovnováhy, petechie, delirium, křeče a kóma. Za letální dávku ASA se považuje u dospělého dávka 10 g.

Intoxikace paracetamolem způsobuje centrilobulární nekrózu jaterních buněk. Po dávkách paracetamolu vyšších než 6 g dochází k saturaci enzymů katalyzujících konjugaci a velká část léčiva se mění na reaktivní metabolity, které jsou hepatotoxické.

Při intoxikaci je nutno odstranit zbytek nevstřebaného léku výplachem žaludku aktivním uhlím. Léčba intoxikace spočívá v korekci rozvratu vnitřního prostředí, zvládnutí hypertermie. Při zjištění vysoké plazmatické koncentrace paracetamolu (po 4 hodinách nad 200 µg/ml) je nutno pacientovi podat N-acetylcystein v úvodní dávce 140 mg/kg, pak pokračovat každé 4 hodiny dávkou 70 mg/kg.

Začínajícími příznaky akutní toxicity kofeinu je třes a neklid, přecházející v nauzeu, zvracení, tachykardii a zmatenost. Při závažné intoxikaci dochází k deliriu, záchvatům supraventrikulární a ventrikulární tachyarytmii, hypokalemii a hyperglykemií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinace kromě psycholeptik

ATC kód: N02BE51

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus účinku:

Všechna léčiva ze skupiny neopioidních analgetik mají společný mechanismus účinku: inhibicí enzymu cyklooxygenázy snižují syntézu prostaglandinů, které zvyšují citlivost algogenních receptorů vůči účinku bradykininu, histaminu a jiným v tkáni uvolňovaným mediátorům. Tento mechanismus nese odpovědnost za jejich analgetický účinek a přímo souvisí i s nežádoucími účinky plynoucími z chybění prostaglandinů při fyziologických procesech. ASA acetylací blokuje cyklooxygenázu hlavně v periferních tkáních.

Podstata analgetického účinku paracetamolu není celkem objasněna. Působí hlavně centrální inhibicí produkce prostaglandinů.

Kofein disponuje velkou řadou farmakologických účinků - stimulace CNS, kardiostimulace, relaxace hladkého svalstva bronchů, zvýšení žaludeční sekrece, uvolňování katecholaminů.

Podle poznatků současné doby je základem účinku kofeinu neselektivní antagonismus adenosinových receptorů. Mimo to je inhibitorem fosfodiesterázy a mobilizuje Ca^{++} z intracelulárních rezerv. Farmakologická aktivita kofeinu je výsledkem více mechanismů.

Podílí se na ní: blokáda periferního pronociceptivního účinku adenosinu, aktivace adrenergního systému, který aktivuje inhibiční dráhy bolesti a stimulace CNS. Údaje o adjuvantním analgetickém účinku kofeinu v analgetických směsích nejsou jednoznačné.

Vyplývá to z těžkostí pocházejících ze subjektivních metod hodnocení bolesti v klinických podmínkách, z různých mechanismů vzniku bolesti, a rovněž z rozdílnosti použitých dávek kofeinu. V kombinaci s ASA a paracetamolem byl potencující efekt kofeinu 1,55 - 1,58.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) může tlumit její vliv na agregaci destiček.

Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před nebo 30 min po podání 81 mg ASA s rychlým uvolňováním byl pozorován snížený účinek ASA na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Tyto údaje však mají své limity a není znám jejich

dopad na klinickou praxi. Zejména při ojedinělém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

ASA je slabá kyselina, která rychle absorbuje částečně ze žaludku, ale hlavně z proximálních úseků tenkého střeva. Neionizovaná prostupuje gastrointestinální stěnou pasivní difuzí.

Absorpce z tabletové lékové formy je více než 80%. Presystémový metabolismus je vysoký. Maximální koncentrace ASA v plazmě je dosaženo po 14 minutách. Přítomnost potravy prodlužuje absorpci salicylátů.

Paracetamol se po perorální aplikaci rychle a kompletně absorbuje.

Kofein se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává. $T_{1/2}$ je u dospělých 2,5 - 4,5 hod.

Distribuce

Po absorpci se ASA rovnoměrně distribuuje do většiny tkání. Při obvyklém dávkování je distribuční objem ASA 170-200 ml/kg tělesné hmotnosti.

Esterázy v gastrointestinální mukóze a v játrech hydrolyzují ASA, která do systémové cirkulace vstupuje jako kyselina salicylová. ASA je možno detekovat v plazmě pouze krátce. Váže se na albumin z 85 - 95%. Podíl volného léčiva se zvyšuje při hypalbuminemii a v důsledku kompetice na vazebném místě. Prochází placentární bariérou a vylučuje se do mléka.

Biologická dostupnost paracetamolu je kolem 80%, nezávisí na velikosti dávky. Má výrazný first-pass metabolismus. Na bílkoviny plazmy se váže méně než 20%. Distribuční objem je kolem 90 l.kg⁻¹.

Kofein se distribuuje do všech částí organismu. Prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Biotransformace

ASA se biotransformuje deacetylací v různých tkáních, ale hlavně v endoplazmatickém retikulu jater. Metabolismus je prvního a nultého řádu. Tvoří 3 hlavní metabolity - kyselinu salicylovou, salicyluronovou, a gentisovou. Kyselina salicylová je aktivní metabolit.

Extenzivní metabolismus paracetamolu probíhá v játrech. Z paracetamolu podaného v terapeutické dávce vzniká konjugát glukuronidu (55% dávky), konjugát sulfátu (30%), konjugát kyseliny merkapturové (4%), konjugát cysteinu (4%). Zbytek tvoří neidentifikovatelné metabolity. Poločas v plazmě je od 1,5 - 3 hod.

Kofein se extenzivně metabolizuje v játrech hlavně demetylací a oxidací. Mnoho metabolitů je aktivních.

Eliminace

Salicyláty se eliminují hlavně ledvinami. Vylučování závisí na velikosti dávky a pH moče.

Paracetamol se vylučuje močí. Celková clearance je kolem 5 ml.min⁻¹.kg¹.

Kofein se vylučuje hlavně ledvinami.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Existuje signifikantní korelace mezi plazmatickou koncentrací salicylátu a analgezií.

Analgetický účinek se dostavuje při plazmatické koncentraci od 20 - 100 mg.l⁻¹.

Vytěsnění bilirubinu salicyláty při vazbě na plazmatické bílkoviny může zapříčinit vznik jádrového ikteru u novorozenců.

U paracetamolu je málo znám vztah mezi hladinou plazmatické koncentrace a nežádoucími účinky, vyplývající z deplece glutationu.

Snížení kapacity konjugčních procesů s postupujícím věkem, indukce biotransformačních enzymů (etanolem, fenobarbitalem, izoniazidem), idiosynkrazie vede ke změnám farmakokinetiky se vznikem cytotoxických metabolitů. Akutní onemocnění jater zvyšují vnímavost na hepatotoxické působení a chronická onemocnění jater způsobují snížení biotransformace.

Mimo obecně platné odlišnosti farmakokinetiky u geriatrických pacientů (snížená žaludeční kyselost, hypalbuminémie, snížení aktivity biotransformačních enzymů, snížení renální exkrece) nejsou specifické rozdílnosti ve farmakokinetice v geriatrii.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita po perorálním podání (LD_{50}) u hlodavců a jiných zvířecích druhů se pohybovala v rozsahu 920 až 4000 mg/kg pro kyselinu acetylsalicylovou, v rozsahu 760 až 3900 mg/kg pro paracetamol a v rozsahu 155 až 2300 mg/kg pro kofein. Hlavními příznaky toxicity byly krvácení a vznik žaludečních vředů (u kyseliny acetylsalicylové) a poškození jater / centrilobulární nekróza (u paracetamolu) a změny CNS u kofeinu. Výsledky u kombinace kyseliny acetylsalicylové s paracetamolem neprokázaly žádnou synergii akutní toxicity obou přípravků. Nejsou k dispozici data pro trojkombinaci acetylsalicylové kyseliny s paracetamolem a kofeinem.

U člověka byly pozorovány akutní intoxikace po kyselině acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 10 g a pro paracetamol okolo 10 g (hepatotoxicita). Kofein vede při předávkování k neklidu, třesu a tachykardii.

Vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo paracetamolu podávané po dlouhou dobu, mohou vyvolat poškození ledvin typu nekrózy papil či tubulů, vznik gastrointestinálních vředů a krvácení (kyselina acetylsalicylová), intersticiální nefritidu a hepatotoxické účinky (paracetamol). Studie chronické toxicity s kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolem u potkanů (po dobu 26 týdnů) prokázaly jasně gastrointestinální toxicitu kyseliny acetylsalicylové (eroze), včetně ovlivnění mortality, ale nepřinesly žádné důkazy, svědčící o zvýšení nefrotoxicity. Podávání trojkombinace nevedlo ke zvýšení orgánové toxicity při srovnání s toxicitou jednotlivých látek. Navíc bylo zřejmé, že kinetika kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu nebyla ovlivněna při podávání obou léků v kombinaci nebo po přidání kofeinu.

Mezinárodní expertní skupina epidemiologů, nefrologů, toxikologů, patologů a kliniků nedávno přehodnotila vědecké opodstatnění a bezpečnost analgetických směsí obsahujících kofein (včetně nefrotoxicity). Uzavřela, že současné údaje získané u lidí a zvířat nesvědčí o tom, že složené přípravky obsahující kyselinu acetylsalicylovou a paracetamol ve směsi s kofeinem vedou k vyššímu riziku vzniku analgetické nefropatie, než je tomu u monokomponentních analgetik nebo analgetik bez kofeinu. Také neexistují důkazy o tom, že kofein má návykový potenciál, který by podporoval užívání analgetik.

Výzkumy týkající se genotoxicity a kancerogenity kyseliny acetylsalicylové a kofeinu neodhalily žádný potenciál těchto látek. Na rozdíl od předchozích rozporných studií genotoxicity a kancerogenity paracetamolu je paracetamol podle nejmodernějších biologických testů NTP (National Toxicology Program) provedených na potkanech a myších, klasifikován jako negenotoxin a nekancerogen.

Retrospektivní studie u lidí neprokazují žádnou spojitost mezi užíváním kyseliny acetylsalicylové a zvýšeným rizikem malformací. Neexistují žádná hlášení malformací

vyvolaných paracetamolem nebo kyselinou askorbovou u zvířat či člověka. Po předávkování kofeinu u potkanů byly hlášeny známky inhibice vývoje skeletu, jejichž příčinou byly hemodynamické poruchy u samic. U člověka však nebyly hlášeny žádné známky teratogenních účinků způsobených kofeinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Glycin, kukuřičný škrob, mastek, hyprolosa, dimetikon.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Jednodávkový blistr (Al / průhledný bezbarvý PVC), krabička.

Velikost balení: 10 tablet

20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o., generála Svobody 335, Rosice, 533 51 Pardubice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/012/85-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 4. 1985

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 5. 2025