

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Acylcoffin 450 mg/50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 450 mg kyseliny acetylsalicylové a 50 mg kofeinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bíle kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bolesti mírné a střední intenzity různého původu, např. bolesti hlavy, kloubů a svalů provázející chřipková onemocnění, bolesti zubů, neuralgie, bolesti vertebrogenního původu, horečnaté stavy zejména při akutních respiračních onemocněních chřipkového charakteru.

Přípravek Acylcoffin se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 16 let v průběhu horečnatého onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je vždy individuální a závislé na charakteru základního onemocnění, intenzitě a frekvenci bolesti nebo na průběhu febrilního stavu.

Dospělým se obvykle podává 450-900 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA) a 50-100 mg kofeinu v jednorázové dávce, kterou je možno opakovat v intervalu 4-8 hodin. Maximální denní dávka je 4 g kyseliny acetylsalicylové.

Pediatrická populace

Přípravek se podává dětem a dospívajícím výjimečně v odůvodněných případech po zvážení poměru rizika a benefitu. Dávkování ASA u dětí a dospívajících do 15 let je 30-60 mg/kg/den v analgetické indikaci a 100 mg/kg/den při léčbě revmatické horečky. Dospívajícím nad 16 let se podávají stejné dávky přípravku Acylcoffin jako dospělým pacientům.

Přípravek Acylcoffin se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 16 let během horečnatého onemocnění (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů s renální insuficiencí je nutno dávkování individuálně upravit.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutno dávkování individuálně upravit.

Způsob podání

Tablety se užívají po rozpadu v malém množství vody nebo celé. Při podávání vyšších dávek je vhodné zapíjet tablety alkalickou minerálkou.

Užití léku při jídle nebo bezprostředně po něm snižuje incidenci žaludečních potíží.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Acylcoffin je absolutně kontraindikován:

- u pacientů s přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou, salicyláty, kofein nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při předchozím výskytu astmatu, které bylo vyvoláno požitím salicylátů či substancí s obdobným účinkem, zejména nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID),
- při akutní vředové chorobě žaludku nebo dvanáctníku,
- při krvácivých stavech nekonzumpčního charakteru,
- při chirurgických výkonech spojených s masivnějším krvácením,
- během třetího trimestru těhotenství
- v kombinaci s metotrexátem při dávce metotrexátu 15 mg týdně či vyšší (viz bod 4.5),
- při závažném selhání ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$),
- při závažném selhání jater,
- při závažném srdečním selhání,
- během třetího trimestru těhotenství,
- u dětí a dospívajících do 16 let při současně probíhajícím horečnatém virovém onemocnění (hrozí riziko rozvoje Reyova syndromu, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Acylcoffin se má užívat jen na doporučení lékaře a po přísném zvážení poměru rizika a přínosu u pacientů:

- při současné léčbě NSAID, antikoagulancii, protidestičkovými léky, systémově působícím heparinem nebo trombolitiky (viz bod 4.5),
- s vředovou chorobou v anamnéze,
- s chronickými a recidivujícími chorobami žaludku a duodena v anamnéze (gastrointestinální ulcerace, krvácení nebo perforace, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba),
- při alergii na nesteroidní antirevmatika,
- s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater,
- s astmatem, alergickou rinitidou a nosními polypy,
- při užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (viz bod 4.5),
- při užívání kortikosteroidů (viz bod 4.5),
- u pacientů s preexistující mastocytózou, u nichž užití kyseliny acetylsalicylové může vyvolat závažné reakce z přecitlivělosti (včetně oběhového šoku s flushem, hypotenzí, tachykardií a zvracením).

Přípravek Acylcoffin se má před chirurgickými zákroky (včetně menších chirurgických zákroků jako je extrakce zubů) používat pouze na doporučení lékaře.

U pacientů s nedostatkem glukosa-6-fosfátdehydrogenázy musí být tento přípravek podáván pod přísným lékařským dohledem z důvodu rizika hemolýzy (viz bod 4.8).

U pacientů s bronchiálním astmatem, chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou, sennou rýmou a nosními polypy může podání ASA provokovat vznik astmatického záchvatu, Quinckeho edému nebo urtikárie častěji než u ostatních pacientů.

Riziko vzniku nežádoucích účinků se zvyšuje u pacientů s renálním, hepatálním, kardiálním poškozením, proto je třeba u nich dbát opatrnosti.

Děti a dospívající do 15 let smí užívat kyselinu acetylsalicylovou jen na doporučení lékaře. Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem a dospívajícím do 16 let v průběhu horečnatého virového 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 (varicella, chřipkovitá onemocnění). Mezi klinické projevy patří protrahované profúzní zvracení, bolest hlavy, poruchy vědomí.

Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří dostávají současně léčbu, která může zvýšit riziko vzniku ulcerací, jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5).

Riziko hypoglykemického účinku derivátů sulfonylurey a inzulinů se může zvýšit při podávání vyšších než doporučených dávek kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.5).

Přípravky s obsahem ASA není vhodné podávat pacientům s dnovou artritidou, protože zpomalují vylučování kyseliny močové a snižují účinek urikosurik (viz bod 4.5).

Přípravky s obsahem salicylátů se nemají podávat současně s levothyroxinem (viz bod 4.5).

Opatrnost se doporučuje u pacientů s:

- úzkostnými poruchami (riziko zhoršení),
- arytmií (riziko tachykardie nebo extrasystol).

Pití nadměrného množství kávy nebo čaje (přírodní zdroje kofeinu) spolu s užíváním tablet může způsobit pocit napětí a podrážděnosti. Při užívání přípravku je proto třeba se vyvarovat nadměrnému příjmu kofeinu (výrobků s kofeinem např. kávy, čaje, potravin, jiných léků a nápojů) (viz bod 4.9).

Alkohol, pokud je užíván současně s ASA, může zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. U pacientů užívajících ASA se doporučuje požívat alkohol s opatrností (viz bod 4.5).

Laboratorní testy

ASA může interferovat s testy funkce štítné žlázy, což vede k falešně nízkým hladinám tyroxinu (T4) nebo trijodtyroninu (T3). U pacientů s hypertyreózou je třeba opatrnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová může zvýšit účinek a riziko toxicity:

- kortikosteroidů včetně gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. gastrointestinální krvácení (viz bod 4.4).
- antikoagulancií včetně rizika krvácení. Přípravek zvyšuje riziko krvácení u pacientů užívajících antikoagulancia tím, že zvyšuje podíl volného léčiva jeho vytěsněním z vazby na proteiny. Má být provedeno klinické sledování a laboratorní vyšetření doby krvácení a protrombinového času (viz bod 4.4).
- trombolitik včetně rizika krvácení.
- perorálních hypoglykemik.
- metotrexátu (viz bod 4.3).
- selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu včetně rizika krvácení (viz bod 4.4)

Metotrexát

ASA zvyšuje hematologickou toxicitu metotrexátu (snížením renální clearance metotrexátu a vyvázáním metotrexátu salicyláty z jeho vazby na plazmatické bílkoviny). Současné užívání ASA a metotrexátu v dávkách 15 mg týdně a vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při užívání metotrexátu v dávkách menších než 15 mg týdně je doporučována zvýšená opatrnost.

Urikosurika, např. probenecid

Salicyláty mají opačný efekt než probenecid, tzn. snižují urikosurický účinek. Tato kombinace se proto nedoporučuje.

Antiagregační látky (např. klopidoogrel a dipyridamol)

Synergický účinek ASA a antiagregancií zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení.

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení

U těchto přípravků existuje zvýšené riziko krvácení z důvodu potenciálního aditivního účinku. Při současném užívání kyseliny salicylové s léčivými přípravky spojenými s rizikem krvácení je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Metamizol

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.

Levothyroxin

Salicyláty (obzvláště při dávkách vyšších než 2,0 g/den) mohou inhibovat vazbu hormonů štítné žlázy na proteinové nosiče a tím vést k počátečnímu přechodnému nárůstu počtu volných hormonů štítné žlázy a k následnému poklesu celkových hladin hormonů štítné žlázy. Hladiny hormonů štítné žlázy by se měly sledovat (viz bod. 4.4).

Tenofovir

Při současném užívání tenofoviru disoproxil fumarátu a NSAID se může zvýšit riziko selhání ledvin.

Vakcína proti planým neštovicím

U pacientů očkovaných vakcínou proti planým neštovicím se nedoporučuje užívat salicyláty po dobu 6 týdnů po podání vakcíny. Při užití salicylátů během infekce planých neštovic se vyskytly případy Reyeova syndromu.

Deriváty sulfonylurey a inzulin

ASA může zvýšit hypoglykemický účinek derivátů sulfonylurey a inzulinu. Proto může být potřeba snížení dávky antidiabetik, pokud jsou podávány vysoké dávky salicylátů. Doporučuje se častější měření hladiny glykemie.

Jiná nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Současné podávání jiných léčiv skupiny nesteroidních antiflogistik zvyšuje riziko negativního účinku na sliznici gastrointestinálního traktu důsledkem inhibice syntézy cytoprotektivních prostaglandinů a vlivem na hemostázu.

Ibuprofen

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, pokud jsou tyto látky podávány současně. Avšak limitace těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace údajů získaných *ex vivo* na klinické poměry naznačují, že není možné udělat jasné závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu a klinicky relevantní efekt se nepovažuje za pravděpodobný při občasném užívání ibuprofenu (viz bod 5.1).

Fenytoin, kyselina valproová, lithium, digoxin

Kyselina acetylsalicylová zvyšuje plazmatickou koncentraci fenytoinu, kyseliny valproové, barbiturátů, lithia a digoxinu. Při současném užívání salicylátů a kyseliny valproové může dojít ke snížení vazby kyseliny valproové na proteiny a k inhibici jejího metabolismu, což má za následek zvýšení sérových hladin celkové i volné kyseliny valproové.

Sulfonamidy

ASA zvyšuje nežádoucí účinky sulfonamidů a kombinovaných léků s obsahem sulfonamidů.

Alkohol

Alkohol zvyšuje toxicitu kyseliny acetylsalicylové.

Alkohol, pokud je užíván současně s ASA, může zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. U pacientů užívajících ASA se doporučuje požívat alkohol s opatrností (viz bod 4.4)

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu způsobené synergickým efektem při současném užívání SSRI.

Diuretika a antihypertenziva

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) mohou snížit antihypertenzní efekt diuretik a jiných antihypertenziv. Jako u jiných nesteroidních antiflogistik (NSAID), současné podávání kyseliny acetylsalicylové s inhibitory ACE zvyšuje riziko akutní renální insuficience. Kombinace s diuretiky přináší riziko akutního selhání ledvin, způsobené sníženou glomerulární filtrací v důsledku snížené syntézy prostaglandinů. Doporučuje se hydratace pacienta a monitorování renální funkce na začátku léčby.

Cyklosporin a takrolimus

Současné užívání nesteroidních antiflogistik a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický efekt cyklosporinu a takrolimu. Renální funkce by měla být monitorována v případě současného užívání těchto látek a kyseliny acetylsalicylové.

Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

Současné užívání může vést k závažné metabolické acidóze a zvýšené toxicitě na centrální nervový systém.

Nikorandil

U pacientů současně užívajících nikorandil a NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové (ASA) a lysin-acetylsalicylátu (LAS), existuje zvýšené riziko závažných komplikací, jako je gastrointestinální ulcerace, perforace a hemoragie.

Kofein

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je hlavní enzym zapojený do metabolismu kofeinu u člověka. Proto jsou možné potenciální interakce kofeinu s aktivními látkami, které jsou substráty pro CYP1A2, inhibují CYP1A2 anebo indukují CYP1A2.

Adenosin

Efekt adenosinu je antagonizován kofeinem.

Primidon

Primidon zvyšuje metabolismus kofeinu indukcí mikrozomálních enzymů.

Barbituráty a antihistaminika

Kofein může antagonizovat sedativní účinek jiných léčiv (např. barbiturátů, antihistaminik).

Cimetidin, chinolony, orální kontraceptiva, disulfiram, mexiletin

Cimetidin, ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, orální kontraceptiva a disulfiram zpomalují metabolisme kofeinu v játrech a potencují jeho účinky. Rovněž i mexiletin redukuje kompetitivní inhibici eliminaci kofeinu z více než 50 % a zvyšuje tak možnost vzniku nežádoucích reakcí.

Kalcium

Kofein může inhibovat absorpci kalcia.

Xantiny

Kofein může snižovat clearance xantinů, a tak potencovat jejich farmakodynamické a toxické účinky.

Teofylin

Kofein snižuje vylučování teofylinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Kyselina acetylsalicylová

Těhotenství

Nízké dávky (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 nad 100 mg/den až do 500 mg/den:

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

Dávky 500 mg/den a vyšší

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj.

Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschisis po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Acylcoffin 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 konstrikce 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 Acylcoffin 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 konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

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

- kardiopulmonární toxicitě (předčasná konstrikce/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 do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického dohledu.

Kojení

Léčivá látka prochází placentární bariérou a do mateřského mléka. Po příležitostném podání matkám nebyly u kojenců pozorovány žádné nežádoucí účinky. Jestliže je nezbytné opakované podávání vysokých dávek, doporučuje se přerušit kojení.

Fertilita

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

Kofein

Pro hypotézu, že příjem kofeinu do 300 mg/den během těhotenství může představovat teratogenní nebo jiné riziko pro plod, je velmi málo důkazů. Některé studie z poslední doby nicméně ukazují, že příjem kofeinu (a to dokonce nízkých dávek) během těhotenství může být spojený s nižší porodní váhou. Příjem kofeinu větší než 540 mg/den (z potravy) může být spojený s poruchou růstu plodu do délky. Dlouhodobý příjem velkého množství kofeinu u těhotných žen může vést ke spontánnímu potratu nebo předčasnému porodu.

Kofein je vylučován do mateřského mléka a volně prochází placentou do fetálního oběhu (viz bod 5.2). U dětí kojících matek, které užívaly kofein, může být pozorována podrážděnost a potíže se spaním.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Acylcoffin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové a kofeinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Hemolytická anémie u pacientů s nedostatkem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (viz bod 4.4), pancytopenie, bicytopenie, aplastická anémie, selhání kostní dřeně, agranulocytóza, neutropenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Anafylaktická reakce ¹ , anafylaktoidní reakce ¹

Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hypoglykemie ²
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Insomnie ³
	Není známo	Neklid ³
Poruchy nervového systému	Vzácné	Bolest hlavy ^{2, 3}
	Není známo	Intrakraniální krvácení ⁷ , tremor ³
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Ztráta sluchu ² , tinitus ²
Srdeční poruchy	Není známo	Tachykardie ³
Cévní poruchy	Není známo	Krvácení ^{8,9} , vaskulitida, včetně Henochovy-Schönleinovy purpury ²
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Bronchospasmus ¹ , rýma alergická ¹
	Není známo	Nekardiální plicní edém při chronickém užívání a v souvislosti s reakcí přecitlivělosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Epigastrický diskomfort ⁴ , pálení žáhy ⁴ , nevolnost ⁴ , zvracení ⁴
	Vzácné	Perforace peptického vředu ⁴ , peptický vřed s krvácením ⁴
	Není známo	Žaludeční hypersekrece ³ , akutní pankreatitida v důsledku hypersenzitivní reakce na kyselinu acetylsalicylovou. Choroby horní části gastrointestinálního traktu⁶: ezofagitida, erozivní duodenitida, erozivní gastritida, ezofageální ulcerace, perforace. Choroby dolní části gastrointestinálního traktu⁶: vředy tenkého střeva (jejunum a ileum) a tlustého střeva (tračník a rektum), kolitida a perforace střeva
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšení jaterních enzymů ²
	Není známo	Reyeův syndrom ⁵ , poškození jater, zejména hepatocelulární, chronická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kopřivka ¹ , angioedém ¹
	Není známo	Fixní erupce ²
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Nefropatie ²
	Není známo	Renální selhání

Vyšetření	Vzácné	Abnormality acidobazické rovnováhy ² , retence kyseliny močové ²
-----------	--------	--

¹ Tyto typy reakcí se nejčastěji vyskytují u pacientů s již existujícím bronchiálním astmatem, nosními polypy nebo s chronickou urtikárií.

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků není znám. Předpokládá se, že na jejich vzniku se může účastnit zvýšená tvorba leukotrienů při zvýšené nabídce substrátu pro lipooxygenázovou část metabolismu kyseliny arachidonové po zablokování cyklooxygenázové cesty.

² Zvláště po užití vyšších dávek ASA.

³ Po podání kofeinu (u neklidu a tachykardie po podání vyšších dávek kofeinu).

⁴ Mechanismus vzniku uvedených nežádoucích účinků je komplexní, ale nejdůležitější úlohu má kontakt léčiva se žaludeční sliznicí a po resorpci také inhibice cyklooxygenázy. Zvýšené riziko představují hlavně pacienti s anamnézou vředové choroby, alkoholici a geriatričtí pacienti. Už v terapeutických dávkách může ASA dráždit žaludeční nebo ezofageální sliznici a způsobit okultní nebo zjevné krvácení. Perforace a krvácení vředu se mohou vyskytnout bez předchozích příznaků.

⁵ Může se rozvinout u dětí s virovým onemocněním.

⁶ Tyto reakce mohou, ale nemusí být spojeny s krvácením, mohou se objevit při jakékoli dávce kyseliny acetylsalicylové, u pacientů s varovnými příznaky nebo bez nich anebo bez anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

⁷ V ojedinělých případech může být fatální, především u starších pacientů.

⁸ V ojedinělých případech může být fatální.

⁹ Může docházet k různým druhům krvácení: intrakraniálnímu krvácení, gastrointestinálnímu krvácení, epistaxi, krvácení z dásní, krvácení během chirurgického zákroku a po něm a dalším.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Kyselina acetylsalicylová

Příznaky a symptomy

Chronická intoxikace ASA se projevuje hučením v uších, bolestmi hlavy, závratí a zmateností. Závažnější intoxikaci charakterizuje hyperpnoe, nauzea, zvracení, poruchy acidobazické rovnováhy, petechie, delirium, pocení, horečka, křeče a kóma. Nekardiální plicní edém se může objevit při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.8). Předávkování salicylátů může způsobit závažnou hypoglykémii a potenciálně smrtelnou otravu. Za letální dávku se u dospělého považuje dávka 10 g, u dětí 4 g ASA. Smrt je způsobena respiračním selháním.

Opatření

Léčba má být zahájena obecnými opatřeními (např. výplachem žaludku, aktivním uhlím). Nucená diuréza se nemá používat, protože nezvyšuje vylučování salicylátů a může způsobit edém plic. Léčba intoxikace se zakládá na korekci rozvratu vnitřního prostředí, zvládnutí hypertermie. Mohou být podány infuze roztoků hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného. Plazmatická koncentrace kyseliny acetylsalicylové může být snížena dialýzou.

Kofein

Příznaky a symptomy

Příznaky toxicity se mohou objevit již při jednorázové dávce převyšující 300 mg kofeinu. Časné příznaky akutní otravy kofeinem jsou obvykle třes a neklid. Po nich následují nauzea, zvracení, tachykardie a zmatenost. Během závažné intoxikace (1-2 g kofeinu) se může objevit delirium, epileptické záchvaty, tachykardie a arytmie, hypokalemie a hyperglykemie.

Opatření

Léčba předávkování kofeinem je hlavně symptomatická a podpůrná.

Křeče mohou být léčeny intravenózním podáním antikonvulzivních léků (např. diazepamu).

Další opatření budou záviset na závažnosti, povaze a průběhu klinických příznaků intoxikace kofeinem a mají následovat standardní protokoly intenzivní péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetikum, ATC kód: N02BA51

Mechanismus účinku

Kyselina acetylsalicylová (ASA) inhibicí enzymu cyklooxygenázy snižuje syntézu prostaglandinů, které zvyšují citlivost algogenních receptorů vůči účinku bradykininu, histaminu a jiným mediátorům uvolňovaným ve tkáni. Tento mechanismus zodpovídá za její analgetický účinek a přímo souvisí i s nežádoucími účinky vyplývajícími z nepřítomnosti prostaglandinů při fyziologických regulacích. ASA acetylací blokuje cyklooxygenázu hlavně v periferních tkáních. Cyklooxygenáza je v trombocytech blokována ireverzibilně po celou dobu jejich životnosti.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, jestliže jsou tyto látky podávány současně. V jedné studii, kdy byla jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu požitá během 8 hodin před nebo 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg) se objevil snížený účinek kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček. Avšak limitace těchto údajů a nejistoty ohledně extrapolace *ex vivo* údajů na klinické poměry naznačují, že nelze udělat jasné závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu a klinicky relevantní efekt se nepovažuje za pravděpodobný při občasném užívání ibuprofenu.

Kofein disponuje širokou škálou farmakologických účinků – stimulace CNS, kardiostimulace, relaxace hladkého svalstva bronchů, zvýšení žaludeční sekrece, uvolňování katecholaminů. Základem účinku kofeinu neselektivní antagonismus adenosinových receptorů. Mimo to je inhibitorem fosfodiesterázy a mobilizuje Ca^{++} z intracelulárních rezerv. Analgetická 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 potíží, které souvisejí se subjektivními metodami hodnocení bolesti v klinických podmínkách z různých mechanismů vzniku bolesti, ale i z rozdílnosti použitých dávek kofeinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

ASA je slabá kyselina, která se rychle resorbuje částečně ze žaludku, ale hlavně z proximálních částí tenkého střeva. Neionizovaná prostupuje gastrointestinální stěnou pasivní difúzí. Resorpce z tabletové lékové formy je více než 80 %. Presystémový metabolismus je vysoký.

Nejvyšší koncentrace ASA v plazmě nastává po 14 minutách. Přítomnost potravy prodlužuje resorpci salicylátů. Po resorpci se rovnoměrně distribuuje do většiny tkání. Při obvyklém dávkování je distribuční objem ASA 170-200 ml.kg⁻¹ tělesné hmotnosti. Esterázy v gastrointestinální mukóze a v játrech hydrolyzují ASA, která do systémové cirkulace vstupuje jako kyselina salicylová. ASA je možné detekovat v plazmě pouze krátce. Váže se na albumin z 85-95 %. Podíl volného léčiva se zvyšuje při hypalbuminemii a důsledkem kompetice na vazebném místě. Prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Po podání vyšších dávek lze ASA dokázat v mozkomíšním moku a v synoviální tekutině.

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, salicylurovou a gentisovou. Kyselina salicylová je aktivní metabolit. Salicyláty se eliminují hlavně ledvinami. Vylučování závisí na velikosti dávky a pH moče. Poločas eliminace kolísá od 2 do 3 hodin po podání nízkých dávek až do 12 hodin po analgetických dávkách.

Existuje signifikantní korelace mezi plazmatickou koncentrací salicylátu a analgézií. Analgetický účinek se dostavuje při plazmatické koncentraci od 20-100 mg.l⁻¹.

Vytěsnění bilirubinu salicyláty při vazbě na plazmatické bílkoviny může způsobit vznik jádrového ikteru u novorozenců. U geriatrických pacientů neexistují specifické odlišnosti, zde platí pouze obecně platné odlišnosti farmakokinetiky v geriatrii (snížená žaludeční kyselost, hypalbuminemie, snížení aktivity biotransformačních enzymů, snížení renální exkrece).

Kofein se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává. T_{1/2} je u dospělých 2,5-4,5 hod. Distribuuje se do všech tělesných kompartmentů. Prechází placentární bariérou a do mateřského mléka. Extenzivně se metabolisuje v játrech hlavně demetylací a oxidací. Mnohé z metabolitů jsou aktivní. Vylučuje se hlavně ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Experimentální výsledky s kyselinou acetylsalicylovou obsaženou v přípravku neprokázaly mutagenní ani karcinogenní potenciál ASA, u několika živočišných druhů byl prokázán teratogenní potenciál. Literatura uvádí údaje o akutní toxicitě u všech běžně používaných laboratorních zvířat, přičemž hodnoty u potkanů po orálním podání se u různých autorů liší až o jeden řád.

Ve studiích po opakovaném podání byly popsány účinky toxických dávek, jako je krvácení z gastrointestinálního traktu, průjemy, acidóza, tachykardie, křeče, poruchy dýchání.

Na studiích u zvířat byl prokázán embryotoxický a teratogenní účinek kofeinu ve vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bramborový škrob, mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr Al / bezbarevný PVC, krabička
Velikost balení: 10 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/049/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 5. 2025