

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. Název přípravku

Acifein

### 2. Složení kvalitativní a kvantitativní

Acidum acetylsalicylicum 250 mg, Paracetamololum 200 mg, Coffeinum 50 mg v 1 tableti.

### 3. Léková forma

Tablety

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

### 4. Klinické údaje

#### 4.1.

*Therapeutic*

#### *Indikace*

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

#### 4.2.

*Dávkování*

#### *a způsob podávání*

Přípravek je určen pro dospělé pacienty a děti nad 15 let. Dávkování je individuální. Při bolesti se užívají 1 - 2 tablety. Podle potřeby se může použít několikrát denně (každých 4 - 6 hodin). Denní dávka by neměla překročit 6 tablet. Přípravek se užívá během jídla nebo po jídle.

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

Při renální a hepatální insuficienci se neudává potřeba monitorování plazmatické koncentrace.

#### 4.3. *Kontraindikace*

Přípravek je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na salicyláty nebo na některou složku přípravku, při vředové nemoci, při renální a hepatální insuficienci, dále při akutní hepatitidě a hemolytické anemii, při bronchiálním astmatu, při krvácivých stavech a poruchách krevní srážlivosti, při chirurgických výkonech spojených s masivnějším krvácením.

#### 4.4. *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*

Přípravek se smí aplikovat po přísném uvážení poměru riziko/benefit u pacientů se známou alergií na jiná antirevmatika - antiflogistika, při současné léčbě antikoagulancemi a u pacientů s astma bronchiale. Přípravky s obsahem ASA zvyšují riziko vzniku Reyova syndromu u dětských pacientů s chřipkovým onemocněním anebo varicelou.

#### 4.5. *Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*

Přípravek zvyšuje riziko krvácení u pacientů užívajících antikoagulancia 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).

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Experimentální výsledky žádné ze složek obsažených v přípravku nedokazují negativní vliv na reprodukční funkci. Délka používání účinných látek - ASA, paracetamolu a kofeinu prověřila riziko použití v těhotenství. Vzhledem k mechanismu účinku představuje přípravek riziko hlavně ve třetím trimestru těhotenství. Inhibicí cyklooxygenázy s následní sníženou produkcí prostaglandinu E2 se může u plodu předčasně uzavřít ductus arteriosus, prodloužit těhotenství a zvyšuje se riziko krvácení během porodu. Krom uvedeného rizika nepředstavuje sporadické užití přípravku u těhotných žen ve fertilním věku nebezpečí poškození vyvíjejícího se plodu. V současné době se opačně ASA používá ke snížení rizika vzniku eklampsie. Léčiva obsažená v přípravku jsou vylučována do mateřského mléka, proto se nedoporučuje užívat ho během kojení.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Klinické hodnocení přípravku nezjistilo vliv na bdělost pacientů. Přípravek neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla, anebo obsluhovat stroje. Kofein obsažen v přípravku měl u některých pacientů během klinického hodnocení psychostimulační účinky.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Obě analgetika obsažená v přípravku jsou léčiva s velkým terapeutickým spektrem. Riziko KAS plynoucí z mechanismu jejího účinku představuje gastrointestinální dráždění, ulcerace a krvácení. Již v terapeutických dávkách může dráždit žaludeční, někdy i ezofageální sliznici a způsobit okultní anebo zjevné krvácení, což může vést k anémii. Nejčastěji udávané příznaky jsou: tlak v epigastriu, pálení žáhy, nauzea, zvracení. Někdy dojde ke krvácení a perforaci vředu bez předcházejících příznaků. Mechanismus vzniku uvedených nežádoucích účinků je komplexní, avšak nejdůležitější roli hraje kontakt léčiva se žaludeční sliznicí a po resorpci i inhibice cyklooxygenázy. Zvýšené riziko je zejména u pacientů s anamnézou vředového onemocnění, alkoholiků a geriatrických pacientů.

Přibližně 0,3% populace reaguje na podání ASA hypersenzitivní reakcí, která se může manifestovat jako anafylaktoidní reakce, urtikárie, angiodém, bronchospasmus anebo rinitida. Tyto typy reakcí se nejčastěji vyskytují u pacientů s preexistujícím bronchiálním astmatem, nosními polypy anebo chronickou urtikárií. Mechanismus vzniku nežádoucích účinků není znám, předpokládá se, že při jejich vzniku může participovat zvýšená tvorba leukotrienů za zvýšené nabídky substrátu pro lipooxygenázovou část metabolismu kyseliny arachidonové po zablokování cyklooxygenázové cesty.

U dětí s virovým onemocněním se po podání ASA může rozvinout Reyův syndrom.

Vzácněji může vzniknout poškození ledvin (zejména u pacientů s preexistující poruchou ledvin), reverzibilní vzestup aminotransferáz v plazmě, retence kyseliny močové (zejména u

pacientů s poruchou vylučování kyseliny močové) a poruchy acidobazické rovnováhy, hlavně po užití vyšších dávek ASA.

Paracetamol má při správném dávkování nízké riziko. Při předávkování, anebo při relativním předávkování mimo hlavní metabolické cesty (konjugace se sulfátem a kyselinou glukuronovou), se část paracetamolu pomocí smíšených oxidáz, jejichž klíčovým enzymem je cytochrom P-450, mění na N-acetyl-p-benzochinonimin, který nese odpovědnost za poškození jaterních buněk.

#### **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.

### **5. Farmakologické vlastnosti**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

##### Farmakoterapeutická skupina:

analgetikum

ATC kód: N02BA01

##### 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 adenzinových receptorů. Mimo to je inhibitorem fosfodiesterázy a mobilizuje Ca<sup>++</sup> z intracelulárních rezerv. Farmakologická aktivita kofeinu je výsledkem více mechanismů.

Podílí se na ní: blokáda periferního pronociceptivního účinku adenzinu, 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 ojedinelém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný.

## 5.2. *Farmakokinetické vlastnosti*

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

Resorpce 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 resorpci salicylátů. Po resorpci se 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 hypalbuminémii a v důsledku kompetice na vazebném místě. Prochází placentární bariérou a vylučuje se do mléka.

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.

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

Existuje signifikantní korelace mezi plazmatickou koncentrací salicylátu a analgezií.

Analgetický účinek se dostavuje při plazmatické koncentraci od 20 - 100 mg.l<sup>-1</sup>.

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

Paracetamol se po perorální aplikaci rychle a kompletně resorbuje. 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<sup>-1</sup>.

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.

Vylučuje se močí. Celková clearance je kolem 5 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>1</sup>. U paracetamolu je málo znám vztah mezi hladinou plazmatické koncentrace a nežádoucími účinky, vyplývající z deplece glutationu.

Snížení kapacity konjugačních 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.

Kofein se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává. T 1/2 je u dospělých 2,5 - 4,5 hod.

Distribuuje se do všech částí organismu. Prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka. Extenzivně se metabolizuje v játrech hlavně demetylací a oxidací. Mnoho metabolitů je aktivních. Vylučuje se hlavně ledvinami.

## 6. Farmaceutické údaje

### 6.1.

*všech pomocných látek (kvalitativně)*

Glycin, kukuřičný škrob, mastek, hyprolosa

*Seznam*

### 6.2.

*bility*

Neuplatňuje se.

*Inkompati*

### 6.3.

*použitelnosti*

2 roky

*Doba*

### 6.4.

*ní*

Při teplotě 15° C až 25° C, uchovávat v původním vnitřním obalu, uchovávat vnitřní obal v krabičce.

*Uchovává*

### 6.5.

*obalu a velikost balení*

Blistr (Al / průhledný PVC ), krabička.

Velikost balení: 10 tablet

*Druh*

### 6.6.

*použití*

Přípravek je určen k perorálnímu podání

*Návod k*

## 7. Držitel rozhodnutí o registraci

Herbacos Recoradti s.r.o., Pardubice, Česká republika

## 8. Registrační číslo

07/012/85–S/C

## 9. Datum registrace / Datum prodloužení registrace

25.4.1985 / 7.11.2001

### 10.

**poslední revize textu**

16.2.2010

**Datum**