

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. Název přípravku

Acylcoffin

### 2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Léčivé látky:

Acidum acetylsalicylicum 450 mg

Coffeinum 50 mg

Pomocné látky viz 6.1.

### 3. Léková forma

tablety

*popis přípravku:* bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou

### 4. Klinické údaje

#### 4.1. Terapeutické indikace

Bolesti mírné a střední intenzity různého původu, např. bolesti hlavy, kloubů a svalů provázející chřipková onemocnění a onemocnění z nachlazení, bolesti zubů, neuralgie, bolesti vertebrogenního původu.

Acylcoffin nepodávat dětem a mladistvým do 16 let v průběhu horečnatého onemocnění.

#### 4.2. Dávkování a způsob podávání

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

Obvykle se podává dospělým a mladistvým nad 15 let při bolesti 450 - 900 mg 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.

Přípravek se podává dětem a mladistvým výjimečně v odůvodněných případech po zvážení poměru rizika a benefitu. Dávkování ASA u dětí a mladistvých do 15 let je 30 mg/kg/den v analgetické a antipyretické indikaci a 100 mg/kg/den při léčbě febris reumatica.

U pacientů s renální insuficiencí a u starších pacientů 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 je absolutně kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou, na salicyláty nebo na některou složku přípravku, při akutní vředové chorobě žaludku nebo dvanáctníku, při krvácivých stavech nekonzumpčního charakteru,

při chirurgických výkonech spojených s masívnějším krvácením a v posledním trimestru gravidity.

Přípravky s obsahem ASA není vhodné podávat pacientům s arthriti uratica, protože zpomaluje vylučování kyseliny močové a urikosurik.

Věk do 16 let a současně probíhající horečnaté onemocnění. Při podání kyseliny acetylsalicylové dětem a mladistvým v průběhu horečnatého onemocnění hrozí vznik rozvoje Reyova syndromu.

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

Přípravek se užívá jen na doporučení lékaře a po přísném zvážení poměru rizika a benefitu při současné léčbě antikoagulancii, u pacientů s vředovou chorobou v anamnéze a při alergii na nesteroidní antirevmatika.

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

Riziko vzniku nežádoucích účinků se zvyšuje u pacientů s renálním, hepatálním, kardiálním poškozením a u pacientů s vředovou chorobou.

Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem a adolescentům 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.

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.

#### ***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 jeho vytěsněním z vazby na proteiny. Stejným mechanismem zvyšuje účinek sulfonylurey.

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

Kyselina acetylsalicylová zvyšuje plazmatickou koncentraci fenytoinu, kyseliny valproové, barbiturátů, lithia, digoxinu a metotrexátu.

ASA zvyšuje nežádoucí účinky sulfonamidů a kombinovaných léků s obsahem sulfonamidů. Současné podávání kortikoidů zvyšuje riziko krvácení z gastrointestinálního traktu. Alkohol zvyšuje toxicitu kyseliny acetylsalicylové.

Efekt adenosinu je antagonisován kofeinem. Barbituráty anebo pyrimidon zvyšují metabolismus kofeinu indukci mikrozomálních enzymů. Kofein může inhibovat absorpci kalcia. Cimetidin, ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, orální kontraceptiva a disulfiram zpomalují metabolizaci kofeinu v játrech a potencují jeho účinky. Rovněž i mexiletin redukuje kompetitivní inhibicí eliminaci kofeinu více než 50 % a zvyšuje tak možnost vzniku nežádoucích reakcí. Kofein může snižovat clearance xantinů a tak potencovat jejich farmakodynamické a toxické účinky.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Těhotenství

##### Nízké dávky (do 100mg/den)

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den používané výlučně v porodnictví a při speciálním sledování jeví jako bezpečné.

##### Dávka 100-500 mg/den

S užíváním dávek 100-500 mg/den není dostatek klinických zkušeností. Proto pro ně platí informace uvedené níže.

##### Dávky 500mg/den a vyšší

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschizy 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 trvání 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.

V průběhu prvního a druhého trimestru nesmí být kyselina acetylsalicylová podána, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je kyselina acetylsalicylová podávána ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat

plod:

- kardiopulmonální toxicitě ( předčasný uzávěr duktus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydroamnion

matku a novorozence na konci těhotenství:

- antiagregačnímu efekt a potenciálnímu prodloužení krvácení, které se může objevit i po malých dávkách
  - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu
- Proto je kyselina acetylsalicylová v dávce 500 mg/den a vyšší kontraindikována ve třetím trimestru těhotenství.

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.

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

Acylcoffin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků (s výjimkou alergických reakcí) závisí na velikosti podané dávky. Riziko ASA vyplývající z mechanismu jejího účinku představuje gastrointestinální dráždění, ulcerace a krvácení. Již v terapeutických dávkách může dráždit žaludeční a někdy také ezofageální sliznici a způsobit okultní nebo zjevné krvácení. Nejčastěji udávané příznaky jsou tlak v epigastriu, pálení žáhy, nauzea, zvracení. Vzácně může vzniknout krvácení a perforace vředu bez předchozích příznaků. 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 geriatřičtí pacienti.

Přibližně 0,3% populace reaguje na podání ASA hypersenzitivní reakcí, která se může manifestovat jako anafylaktická reakce, urtikárie, angioedém, bronchospasmus nebo rhinitida. 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.

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

Zřídka může vzniknout poškození ledvin, reverzibilní vzestup aminotransferáz v plazmě, retence kyseliny močové a poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště po užití vyšších dávek ASA.

Po podání kofeinu se mohou objevit insomnie, cefalea, zvýšená sekrece žaludeční šťávy, při vyšších dávkách neklid a tachykardie.

#### **4.9. Předávkování**

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. Za letální dávku se u dospělého považuje dávka 10 g, u dětí 4 g ASA. Smrt je způsobena respiračním selháním.

Při intoxikaci je nutno odstranit zbytek nevstřebaného léku výplachem žaludku aktivním uhlím. Léčba intoxikace se zakládá na korekci rozvratu vnitřního prostředí, zvládnutí hypertermie

### **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.

**Kofein** disponuje širokou škálou 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. 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 je 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 hypalbuminémii 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 analgezií. Analgetický účinek se dostavuje při plazmatické koncentraci od 20 - 100  $mg \cdot l^{-1}$ .

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, hypalbuminémie, 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 tělných kompartmentů. Přečází 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 krys po orálním podání se u různých autorů liší až o jeden řád.

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

Bezpečnost kofeinu je ověřena konzumací kávy.

## **6. Farmaceutické údaje**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Bramborový škrob, mastek

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti přípravku je 5 let.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě 15 až 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

### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Tablety jsou k perorálnímu podání.

## **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

ZENTIVA, a.s.

Hlohovec

Slovenská republika

## **8. Registrační číslo**

07/049/69-S/C

## **9. Datum první registrace / prodloužení registrace**

1.9.1969

13.2.2008

## **10. Datum revize textu**

13.2.2008