

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn.sukls144414/2012

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

Anopyrin 400 mg

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Léčivá látka:

Acidum acetylsalicylicum 400 mg

Pomocné látky se známým účinkem viz bod 6.1.

3. Léková forma

Tablety

Popis přípravku: bílé mramorované oboustranně ploché kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

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 hlavně při akutních respiračních onemocněních chřipkového charakteru a nemocech z nachlazení. Anopyrin 400 by se neměl podávat 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, intenzitě a frekvenci bolesti nebo na průběhu febrilního stavu.

Obvykle se podává dospělým a mladistvým starším 16 let 400 - 800 mg ASA v jednorázové dávce, kterou je možné 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 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 rheumatica.

U pacientů s renální insuficiencí a 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 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 bronchiálním astmatu, při chirurgických výkonech spojených s masivnějším krvácením a v posledním trimestru gravidity.

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 v prvním a v druhém trimestru gravidity, při kojení, při současné léčbě antikoagulancii a u pacientů s vředovou chorobou v anamnéze.

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

Riziko alergické reakce je vyšší u pacientů se známou alergií na nesteroidní antirevmatika.

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

Riziko vzniku nežádoucích účinků se zvyšuje u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením.

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 ze 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.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nízké dávky (do 100mg/den)

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den používány výlučně v porodnictví a při speciálním sledování jevíly 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 gastroschízy 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.

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 ductus 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

Anopyrin 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 geriatři 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.

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, křeče a kóma. Za letální dávku ASA se u dospělého považuje dávka 10 g, u dětí 4 g. 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, antipyretikum

ATC kód: N02BA01

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. Uvedený 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. ASA inhibuje produkci antigen - protilátkových komplexů a liberaci histaminu a stabilizuje kapilární permeabilitu.

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 hypoalbuminémii a důsledkem kompetice na vazebném místě. Prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Po podání vyšších dávek lze ASA prokázat 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.l⁻¹.

Vytěsnění bilirubinu salicyláty z vazby 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, hypoalbuminémie, snížení aktivity biotransformačních enzymů, snížení renální exkrece).

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 perorálním podání se u různých autorů liší až o jeden řád.

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

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, celulosový prášek, mikrokrystalická celuloza, mastek, glycin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku je 2 roky.

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

Průhledný, bezbarvý PVC/PVDC/ Al blistr, krabička

Velikost balení: 1 x 10 tablet, 10 x 10 tablet

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

ZENTIVA, a. s. Hlohovec, Slovenská republika

8. Registrační číslo

07/032/83-S/C

9. Datum první registrace/prodloužení registrace

30.9.1983/12.4.2000

10. Datum revize textu

6.2.2013