

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ACIFEIN
250 mg/200 mg/50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 250 mg kyseliny acetylsalicylovej (acidum acetylsalicylicum), 200 mg paracetamolu (paracetamolum) a 50 mg kofeínu (coffeinum).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele ploché tablety s deliacou ryhou.
Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa užíva na liečbu bolesti miernej a stredne silnej intenzity, predovšetkým pri bolesti hlavy, kĺbov a svalov, zubov, pri neuralgii a pri bolestiach kĺbov a svalov spojených s akútnymi vírusovými ochoreniami chrípkového charakteru.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liek je určený pre dospelých pacientov a deti nad 15 rokov. Dávkovanie je individuálne. Pri bolesti sa užívajú 1-2 tablety. Podľa potreby sa liek môže použiť niekoľkokrát denne (každých 4-6 hodín).
Denná dávka nemá prekročiť 6 tabliet.
Pri renálnej a hepatickej insuficiencii nie je potrebné monitorovať plazmatickú koncentráciu.

Pediatrická populácia

Pri podávaní liekov s obsahom kyseliny acetylsalicylovej alebo jej derivátov deťom do 15 rokov je potrebné myslieť na možnú súvislosť s rozvojom Reyovho syndrómu. Toto riziko je väčšie u pacientov s kiahňami a chrípkovým ochorením. Reyov syndróm je život ohrozujúci stav, ktorý bez včasnej diagnostiky a liečby končí smrťou. Príznaky sa môžu vyskytnúť buď počas choroby, alebo (najčastejšie) pri rekonvalescencii, t. j. po odznení akútnych príznakov choroby.

Spôsob podávania

Liek sa má užívať pri jedle alebo po ňom, tabletu je vhodné nechať rozpadnúť v malom množstve tekutiny, zapíť čajom alebo vodou. Pri vyššom dávkovaní je vhodné tabletu zapíjať alkalicou minerálkou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na kyselinu acetylsalicylovú, paracetamol, kofeín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- precitlivosť na salicyláty,
- pri vredovej chorobe,
- pri renálnej a hepatálnej insuficiencii,
- pri akútnej hepatitíde a hemolytickej anémii,
- pri poruchách krvnej zrážavosti,
- pri chirurgických výkonoch spojených s masívnejším krvácaním,
- tretí trimester gravidity.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek sa môže aplikovať po prísnom uvážení pomeru riziko/prínos u pacientov so známou alergiou na iné antireumatiká – antiflogistiká, pri súbežnej liečbe antikoagulanciami a u pacientov s bronchiálnou astmou. Lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej (ASA) zvyšujú riziko vzniku Reyovho syndrómu u detských pacientov s chrípkou alebo varicelou.

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antikoagulanciá a antidiabetiká

Liek zvyšuje riziko krvácania u pacientov užívajúcich antikoagulanciá tým, že zvyšuje podiel voľného liečiva, jeho vytesnením z väzby na proteíny. Rovnakým mechanizmom zvyšuje účinok perorálnych antidiabetík.

Metotrexát

ASA inhibuje tubulárnu sekréciu metotrexátu. Preto, aby sa predišlo nežiaducim účinkom, je nevyhnutné pri súbežnom podávaní dávku metotrexátu redukovať.

Nesteroidné antiflogistiká a kortikosteroidy

Súbežné podávanie iných liečiv zo skupiny nesteroidných antiflogistík zvyšuje riziko negatívneho vplyvu na sliznicu gastrointestinálneho traktu v dôsledku inhibície syntézy cytoprotektívnych prostaglandínov a vplyvom na hemostázu. Rovnako za súbežného podania s kortikosteroidmi a zvyšuje riziko vplyvu na gastrointestinálny trakt.

Diuretiká

Kombinácia nesteroidných antiflogistík môže byť u pacientov súbežne užívajúcich diuretiká príčinou akútneho zlyhania obličiek v dôsledku inhibície medulárnej syntézy vazodilatačných prostaglandínov, spojeného s redukciou prietoku krvi obličkou.

ASA zvyšuje plazmatickú koncentráciu fenytoínu a kyseliny valproovej a zvyšuje ich toxicitu. ASA znižuje účinky urikozurík a znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Alkohol zvyšuje toxicitu ASA a paracetamolu.

Ak je metamizol používaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotektívne účely, má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne. Avšak limitácie týchto údajov

a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu znamenajú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Experimentálne výsledky žiadnej zo zložiek lieku nedokazujú negatívny vplyv na reprodukčné funkcie. Dĺžka používania liečiv – ASA, paracetamolu a kofeínu preverila riziko použitia v gravidite. Vzhľadom na mechanizmus účinku predstavuje liek riziko najmä v treťom trimestri gravidity. Inhibíciou cyklooxygenázy s následnou zníženou produkciou prostaglandínu E₂ sa môže u plodu predčasne uzavrieť ductus arteriosus, predĺžiť graviditu a zvyšuje sa riziko krvácania počas pôrodu. Okrem uvedeného rizika sporadické užitie lieku u gravidných žien a žien vo fertilnom veku nepredstavuje nebezpečenstvo poškodenia vyvíjajúceho sa plodu. V súčasnosti sa naopak kyselina acetylsalicylová používa na zníženie rizika vzniku eklampsie.

Dojčenie

Zložky lieku prechádzajú do materského mlieka, preto sa neodporúča užívať liek počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické hodnotenie lieku nezistilo vplyv na bdelosť pacientov. Liek neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Kofeín, ktorý sa nachádza v lieku, mal na niektorých pacientov počas klinického hodnotenia psychostimulačné účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov (s výnimkou alergických reakcií) závisí od veľkosti podanej dávky.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa systému z hľadiska frekvencie výskytu s použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť).

Riziko ASA, ktoré vyplýva z mechanizmu jej účinku, predstavuje gastrointestinálne dráždenie, ulcerácie a krvácanie. Už v terapeutických dávkach môže dráždiť žalúdočnú a niekedy aj ezofageálnu sliznicu a spôsobiť okultné alebo zjavné krvácanie. Mechanizmus vzniku uvedených nežiaducich účinkov je komplexný, ale najdôležitejšiu úlohu tu zohráva kontakt liečiva so žalúdočnou sliznicou a po resorpcii tiež inhibíciu cyklooxygenázy. Zvýšené riziko hrozí najmä pacientom s anamnézou vredovej choroby, alkoholikom a geriatrickým pacientom.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, angioedém

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus alebo rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: tlak v epigastriu, pálenie záhy, nauzea a vracanie

Veľmi zriedkavé: krvácanie a perforácia vredu bez predchádzajúcich príznakov

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé: vzostup aminotransferáz v plazme

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: urtikária

Veľmi zriedkavé: závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm SJS, toxická epidermálna nekrolýza TEN a akútna generalizovaná exematózna pustulóza AGEP)

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: poškodenie obličiek, retencia kyseliny močovej a porucha acidobázickej rovnováhy

Tieto typy reakcií sa najčastejšie vyskytujú u pacientov s už existujúcou bronchiálnou astmou, nosovými polypmi alebo s chronickou urtikáriou. Mechanizmus vzniku nežiaducich účinkov nie je známy. Predpokladá sa, že na ich vzniku sa môže podieľať zvýšená tvorba leukotriénov pri zvýšenej ponuke substrátu pre lipooxygenázovú časť metabolismu kyseliny arachidónovej po zablokovaní cyklooxygenázovej cesty.

Pediatrická populácia

U detí s vírusovým ochorením sa po podaní ASA môže rozvinúť Reyov syndróm. Výnimočne môže vzniknúť poškodenie obličiek, reverzibilný vzostup aminotransferáz v plazme, retencia kyseliny močovej a poruchy acidobázickej rovnováhy, najmä po užití vyšších dávok ASA.

Paracetamol pri správnom dávkovaní má nízke riziko. Pri predávkovaní, alebo pri relatívnom predávkovaní mimo hlavnej metabolickej cesty – konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou – sa časť paracetamolu zmiešanými oxidázami, ktorých kľúčovým enzýmom je cytochróm P450, mení na N-acetyl-p-benzochinónimín, ktorý nesie zodpovednosť za poškodenie pečenej buniek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Intoxikácia ASA sa prejavuje hučaním v ušiach, bolesťami hlavy, závratmi a zmätenosťou. Závažnejšiu intoxikáciu charakterizuje hyperpnoe, nauzea, vracanie, poruchy acidobázickej rovnováhy, petechie, delírium, kŕče a kóma. Za letálnu dávku ASA sa u dospelého považuje dávka 10 g.

Intoxikácia paracetamolom spôsobuje centrilobulárnu nekrózu pečenej buniek. Po dávkach paracetamolu vyšších ako 6 g dochádza k saturácii enzýmov katalyzujúcich konjugáciu a veľká časť liečiva sa mení na reaktívne metabolity, ktoré sú hepatotoxické.

Pri intoxikácii je nevyhnutné odstrániť zvyšok nevstrebaneho lieku výplachom žalúdka aktívnym uhlím. Liečba intoxikácie tkvie v korekcii rozvratu vnútorného prostredia, zvládnutí hypertermie. Pri zistení vysokej plazmatickej koncentrácie paracetamolu (po 4 hodinách nad 200 mg/ml) je nevyhnutné pacientovi podať N-acetylcysteín v úvodnej dávke 140 mg/kg, potom pokračovať každé 4 hodiny dávkou 70 mg/kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné analgetiká a antipyretiká, kyselina salicylová a deriváty, kyselina acetylsalicylová, kombinácie okrem psycholeptík, ATC kód: N02BE51

Mechanizmus účinku

Všetky liečivá zo skupiny neopioidných analgetík majú spoločný mechanizmus účinku: inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy znižujú syntézu prostaglandínov, ktoré zvyšujú citlivosť algogenných receptorov proti účinku bradykinínu, histamínu a iným v tkanive uvoľňovaným mediátorom. Tento mechanizmus nesie zodpovednosť za ich analgetický účinok a priamo súvisí aj s nežiaducimi účinkami vyplývajúcimi z neprítomnosti prostaglandínov pri fyziologických reguláciách. ASA acetyláciou blokuje cyklooxygenázu, najmä v periférnych tkanivách.

Podstata analgetického účinku paracetamolu nie je celkom objasnená. Spôsobuje najmä centrálnu inhibíciu produkcie prostaglandínov .

Kofeín disponuje celým radom farmakologických účinkov – stimulácia CNS, kardiostimulácia, relaxácia hladkého svalstva bronchov, zvýšenie žalúdočnej sekrécie, uvoľňovanie katecholamínov. Podľa poznatkov súčasnej doby, základom účinku kofeínu je neselektívny antagonizmus adenzínových receptorov. Okrem toho je inhibítorom fosfodiesterázy a mobilizuje Ca^{++} z intracelulárnych rezerv. Farmakologická aktivita kofeínu je výsledkom viacerých mechanizmov. Podieľa sa na nej: blokáda periférneho pronociceptívneho účinku adenzínu, aktivácia adrenergného systému, ktorý aktivuje inhibičné dráhy bolesti a stimulácia CNS. Údaje o adjuvantnom analgetickom účinku kofeínu v analgetických zmesiach nie sú jednoznačné. Vyplýva to z ťažkostí pochádzajúcich zo subjektívnych metód hodnotenia bolesti v klinických podmienkach, z rôznych mechanizmov vzniku bolesti a tiež z rozdielnosti použitých dávok kofeínu. V kombinácii s ASA a paracetamolom bol potencieujúci efekt kofeínu 1,55-1,58.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne.

V jednej štúdií, keď sa jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu podala buď 8 hodín pred podaním kyseliny acetylsalicylovej na okamžité uvoľnenie (81 mg), alebo do 30 minút po jeho podávaní, došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxanu alebo k agregácii trombocytov.

Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu znamenajú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofenu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

ASA je slabá kyselina, ktorá sa rýchlo resorbuje čiastočne zo žalúdka, najmä však z proximálnych úsekov tenkého čreva. Neionizovaná prestupuje gastrointestinálnou stenou pasívnou difúziou. Resorpcia z tabletovej liekovej formy je viac ako 80 %. Presystémový metabolizmus je vysoký. Vrcholová koncentrácia ASA v plazme je po 14 minútach. Prítomnosť potravy predlžuje resorpciu salicylátov.

Paracetamol sa po perorálnej aplikácii rýchlo a kompletne resorbuje.

Kofeín sa z gastrointestinálneho traktu dobre vstrebáva. $T_{1/2}$ u dospelých je 2,5 až 4,5 hodín.

Distribúcia

Po resorpcii sa rovnomerne distribuuje do väčšiny tkanív. Pri zvyčajnom dávkovaní je distribučný objem ASA 170-200 ml/kg telesnej hmotnosti. Esterázy v gastrointestinálnej mukóze a v pečeni hydrolyzujú ASA, ktorá do systémovej cirkulácie vstupuje ako kyselina salicylová. ASA možno detegovať v plazme len krátko. Viaže sa na albumín 85-95 %. Podiel voľného liečiva sa zvyšuje pri hypalbuminémii a dôsledkom kompetície na väzbovom mieste. Prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Biologická dostupnosť paracetamolu je okolo 80 %, nezávisí od veľkosti dávky. Má výrazný first-pass metabolizmus. Na bielkoviny plazmy sa viaže menej ako 20 %. Distribučný objem je okolo 90 l/kg. Kofeín sa distribuuje do všetkých telových súčastí. Prechádza placentárnou bariérou a do materinského mlieka.

Biotransformácia

ASA sa biotransformuje deacetyláciou v rôznych tkanivách, ale najmä v endoplazmatickom retikule pečene. Metabolizmus je prvého a nultého rádu. Tvorí 3 hlavné metabolity – kyselinu salicylovú, salicylurovú a gentisovú. Kyselina salicylová je aktívny metabolit.

Extenzívny metabolizmus paracetamolu prebieha v pečeni. Z paracetamolu podaného v terapeutickej dávke vzniká konjugát glukuronidu (55 % dávky), konjugát sulfátu (30 %), konjugát kyseliny merkapturovej (4 %), konjugát cysteinu (4 %). Zvyšok tvoria neidentifikovateľné metabolity. Polčas v plazme je od 1,5 do 3 hodín.

Kofeín sa extenzívne metabolizuje v pečeni, najmä demetyláciou a oxidáciou. Mnoho metabolitov je aktívnych.

Eliminácia

Salicyláty sa eliminujú najmä obličkami. Vylučovanie závisí od veľkosti dávky a pH moču.

Paracetamol sa vylučuje močom. Celkový klírens je okolo 5 ml/min/kg.

Kofeín sa vylučuje najmä obličkami.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Existuje významná korelácia medzi plazmatickou koncentráciou salicylátu a analgéziou.

Analgetický účinok sa dostavuje pri plazmatickej koncentrácii od 20-100 mg/l. Vytiesnenie bilirubínu salicylátmi pri väzbe na plazmatické bielkoviny môže spôsobiť u novonarodených vznik pečenevého ikteru. Okrem všeobecne platnej odlišnosti farmakokinetiky u geriatrických pacientov (znížená žalúdočná kyslosť, hypalbuminémia, zníženie aktivity biotransformačných enzýmov, zníženie renálnej exkrécie) nie sú špecifické rozdiely vo farmakokinetike v geriatrickej praxi. Vzhľadom na mechanizmus účinku u pacientov s preexistujúcim hepatálnym, renálnym, kardiálnym poškodením a u pacientov s vredovou chorobou sa riziko nežiaducich účinkov zvyšuje.

Pri paracetamole je málo známy vzťah medzi výškou plazmatickej koncentrácie a nežiaducimi účinkami, vyplývajúci z deplecie glutationu. Zníženie kapacity konjugačných procesov s postupujúcim vekom, indukcia biotransformačných enzýmov (etanolom, fenobarbitalom, izoniazidom), idiosynkrazia vedie k zmenám farmakokinetiky so vznikom cytotoxických metabolitov. Akútne ochorenia pečene zvyšujú vnímavosť na hepatotoxické pôsobenie a chirurgické ochorenia pečene spôsobujú zníženie biotransformácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnosť lieku bola overená dostatočne dlhodobým používaním v klinickej praxi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycín
kukuričný škrob
mastenec
hydroxypropylcelulóza
dimetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúť pri teplote do 25 °C. Uchovávajúť v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC fólia, hliníková fólia), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

10 tabliet

20 tabliet (2 x 10 tabliet)

100 tabliet (10 x 10 tabliet)

Na trh nemusia byť uvádzané všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Herbacos Recordati s.r.o.

Štrossova 239

530 03 Pardubice

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0012/85-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022