

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP migrena, 250 mg + 250 mg + 65 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 250 mg paracetamolu, 250 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 65 mg kofeiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę powlekana zawiera: 0,24 mg glikolu propylenowego, 0,05 mg kwasu benzoowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe, podłużne tabletki, pokryte otoczką, z grawerem „APAP M” z jednej strony.

Wymiary tabletki: 18 mm x 5,5 mm x 8 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie bólu głowy i napadów migreny z aurą lub bez aury u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Ból głowy:

Zazwyczaj zalecaną dawką jest 1 tabletkę. Drugą tabletkę można przyjąć po upływie 4-6 godzin od zażycia pierwszej. W przypadku bardziej nasilonego bólu głowy można przyjąć jednorazowo 2 tabletki.

W razie konieczności można przyjąć kolejne 2 tabletki po upływie 4 – 6 godzin.

APAP migrena jest przeznaczony do doraźnego stosowania w bólu głowy maksymalnie do 4 dni.

Migrena:

Po wystąpieniu objawów należy przyjąć 2 tabletki. W razie konieczności można przyjąć kolejne 2 tabletki po upływie 4-6 godzin.

APAP migrena jest przeznaczony do doraźnego stosowania w migrenie, maksymalnie do 3 dni.

Zarówno w przypadku bólu głowy jak i migreny nie należy stosować więcej niż 6 tabletek na dobę. Produkt nie powinien być stosowany przez dłuższy okres lub w większych dawkach bez uprzedniego porozumienia z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Lek każdorazowo należy popić szklanką wody.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego APAP migrena o u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie zaleca się stosowania go u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Zgodnie z ogólnymi zaleceniami medycznymi, u osób w podeszłym wieku (zwłaszcza o małej masie ciała) produkt leczniczy należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Niewydolność nerek i/lub wątroby

Nie badano wpływu niewydolności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego APAP migrena. Ze względu na mechanizm działania paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego przyjmowanie produktu leczniczego APAP migrena może nasilić niewydolność wątroby lub nerek.

W związku z tym produkt APAP migrena jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem lub niewydolnością nerek (e.g. GFR <30ml/min/1,73m²) i ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3) i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (GFR <30ml/min/1,73m²). lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, paracetamol, kofeinę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1. U pacjentów, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak diklofenak czy ibuprofen, powoduje napady astmy, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę lub ostre zapalenie błony śluzowej nosa.
- Czynny wrzód żołądka lub jelit, krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego oraz u pacjentów z owrzodzeniem żołądka w wywiadzie.
- Hemofilia lub inne skazy krwotoczne.
- Ciężka niewydolność wątroby lub ciężkie uszkodzenie lub niewydolność nerek (GFR <30ml/min/1,73m²).
- Ciężka niewydolność serca.
- Przyjmowanie metotreksatu w dawce większej niż 15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

- Nie należy zażywać produktu APAP migrena razem z innymi produktami zawierającymi kwas acetylosalicylowy lub paracetamol.
- Podobnie jak w przypadku, gdy stosowane jest inne leczenie ostrej migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny, jak również u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale przebiegającą z nietypowymi objawami, przed zastosowaniem leczenia należy wykluczyć inne możliwe ciężkie schorzenia neurologiczne.
- Produkt leczniczy APAP migrena nie powinien być stosowany przez pacjentów, u których w ponad 20% napadom migreny towarzyszą wymioty oraz przez pacjentów, u których w ponad 50% napadów migreny konieczne jest pozostanie w łóżku.
- Jeżeli zażycie pierwszej dawki 2 tabletek produktu leczniczego APAP migrena nie przyniosło pacjentowi ulgi w migrenie, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.
- Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych stosowanych w leczeniu bólu głowy może spowodować ich nasilenie. W przypadku wystąpienia takiej sytuacji lub podejrzenia o jej wystąpienie, należy skontaktować się z lekarzem i przerwać leczenie. Podejrzenie rozpoznania bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków zachodzi u pacjentów, u których występuje przewlekły ból głowy (trwający przez 15 dni w miesiącu lub dłużej) i którzy nadużywają leki

stosowane w leczeniu bólu głowy przez dłużej niż 3 miesiące. Dlatego też produkt ten nie powinien być stosowany dłużej niż 10 dni w miesiącu przez dłużej niż 3 miesiące.

- Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieje ryzyko odwodnienia organizmu (np. podczas choroby, biegunki, przed lub po zabiegu chirurgicznym).
- Ze względu na właściwości farmakodynamiczne, produkt leczniczy APAP migrena może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe infekcji.

Ze względu na obecność kwasu acetylosalicylowego:

- Należy unikać jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych ogólnoustrojowych NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2, ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych. (patrz punkt 4.5).
- Podczas stosowania produktu leczniczego APAP migrena należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze skazą moczanową, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, odwodnieniem, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, lub cukrzycą.
- Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. W związku z tym u pacjentów, u których występuje tendencja do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego, może wystąpić atak dny moczanowej.
- Kwas acetylosalicylowy powoduje zatrzymywanie sodu i wody, co może nasilić nadciśnienie tętnicze, zastoinową niewydolność serca i zaburzenia czynności nerek.
- Produkt leczniczy APAP migrena należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje ciężki niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, ponieważ kwas acetylosalicylowy może wywoływać wystąpienie hemolizy lub anemii hemolitycznej. Czynnikiem, które mogą powodować wzrost ryzyka wystąpienia hemolizy są między innymi: wysoka dawka, gorączka lub ciężkie infekcje.
- Produkt leczniczy APAP migrena może zwiększać skłonność do krwawień podczas i po zabiegach chirurgicznych (także drobnych np. ekstrakcja zęba) ze względu na właściwości kwasu acetylosalicylowego, który hamuje agregację płytek krwi a efekt jego działania utrzymuje się przez około 4 do 8 dni po zastosowaniu.
- Kwas acetylosalicylowy zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Może to powodować wystąpienie zaburzeń hematologicznych i zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawień, zaburzenia te mogą być poważne. Pacjenci powinni zgłaszać lekarzowi wszelkie nietypowe objawy krwawienia.
- Produkt leczniczy APAP migrena nie powinien być stosowany bez nadzoru lekarza jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi lub innymi lekami hamującymi agregację płytek krwi (patrz punkt 4.5). Pacjenci z zaburzeniami hemostazy powinni być stale obserwowani. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku krwotoku macicznego i podczas krwawienia miesięcznego.
- Należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu leczniczego APAP migrena w przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzeń. Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja, które mogą okazać się śmiertelne, zostały zaobserwowane podczas stosowania wszystkich NLPZ; mogą wystąpić na każdym etapie leczenia, mogą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub też nie, mogą występować u pacjentów z chorobą wrzodową lub bez choroby wrzodowej w wywiadzie. U osób starszych mogą wystąpić poważniejsze działania niepożądane. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego zwiększa alkohol, kortykosteroidy oraz leki z grupy NLPZ (patrz pkt 4.5).
- Produkt leczniczy APAP migrena może wywołać skurcz oskrzeli i spowodować zaostrzenie astmy (tzw. nietolerancja na leki przeciwbólowe, astma aspirynowa) lub wywołać inne reakcje nadwrażliwości. Czynnikiem ryzyka są: astma oskrzelowa, sezonowy katar sienny, polipy nosa, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub przewlekłe zakażenie układu oddechowego (zwłaszcza skojarzone z objawami przypominającymi katar sienny). Dotyczy to również pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (takie jak pokrzywka, świąd lub skórne odczyny alergiczne) na inne substancje. U takich pacjentów zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego APAP migrena (gotowość do udzielenia pierwszej pomocy).

- Produktu leczniczego APAP migrena nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, jeżeli nie jest to szczególnie zalecane, ponieważ możliwy jest związek pomiędzy kwasem acetylosalicylowym a występowaniem zespołu Reye'a u dzieci i młodzieży. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która powoduje zmiany w mózgu i wątrobie i może być śmiertelna.
- Kwas acetylosalicylowy może wpływać na wyniki badań czynności tarczycy z powodu fałszywie zmniejszonego stężenia lewotyroksyny (T4) lub trójiodotyroniny (T3) (patrz punkt 4.5).

Ze względu na obecność paracetamolu:

- Przedawkowanie paracetamolu może powodować niewydolność wątroby, która może wymagać przeszczepu wątroby lub prowadzić do śmierci. Współistniejąca choroba wątroby zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z przyjmowaniem paracetamolu.
- U pacjentów z rozpoznaną niewydolnością wątroby lub nerek należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ewentualnego ryzyka stosowania leku.
- U pacjentów niedożywionych, z anoreksją, o niskim wskaźniku masy ciała, przewlekłe nadużywających alkoholu, cierpiących na sepsę, z obniżoną zawartością glutationu zgłaszano przypadki zaburzenia i (lub) niewydolności wątroby.
- U pacjentów z obniżonym poziomem glutationu stosowanie paracetamolu może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.
- Toksyczność paracetamolu może zwiększać się, gdy pacjent przyjmuje inne leki o potencjalnie hepatotoksycznym działaniu lub przyjmuje produkty lecznicze indukujące enzymy mikrosomalne wątroby (np. ryfampicyna, izoniazyd, chloramfenikol, leki nasenne i przeciwpadaczkowe, takie jak fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) (patrz punkt 4.5).
- Należy ostrzec pacjentów, aby nie przyjmowali jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9).
- Podczas stosowania produktu należy unikać picia napojów alkoholowych, ponieważ alkohol w połączeniu z paracetamolem może powodować ciężkie uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.5).
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Ze względu na obecność kofeiny:

- Produkt leczniczy APAP migrena powinien być stosowany ostrożnie przez osoby z dną moczanową, nadczynnością tarczycy lub arytmia.
- Podczas przyjmowania produktu leczniczego APAP migrena, pacjenci powinni ograniczyć spożycie produktów zawierających kofeinę, gdyż jej nadmiar może powodować nerwowość, drażliwość, bezsenność i niekiedy gwałtowne przyspieszenie tętna.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych:

Produkt leczniczy zawiera 0,24 mg glikolu propylenowego w jednej tabletkce.

Produkt leczniczy zawiera 0,05 mg kwasu benzooesowego. Kwas benzooesowy może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków (do 4 tygodnia życia).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki złożone zawierające kwas acetylosalicylowy, paracetamol i kofeinę nie powinny być stosowane w połączeniu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z kwasem acetylosalicylowym i inhibitorami cylooksygenazy-2, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Interakcje poszczególnych składników produktu leczniczego APAP migrena z innymi lekami i substancjami są dobrze znane i nie ma podstaw do stwierdzenia, że mogą ulec zmianie wskutek ich skojarzonego stosowania. Nie stwierdzono zagrożeń bezpieczeństwa wynikających z interakcji kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu.

Tabela 4-1 Kwas acetylosalicylowy

| <i>Substancja z jaką kwas acetylosalicylowy może oddziaływać</i> | <i>Możliwy wynik interakcji</i> |
|--|---|
| Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) | Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na synergiczne działanie kwasu acetylosalicylowego i innych leków z grupy NLPZ. Jeżeli konieczne jest zastosowanie innego leku z grupy NLPZ, należy rozważyć podanie leków osłaniających błonę śluzową żołądka w celu ochrony przed uszkodzeniem układu pokarmowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |
| Kortykosteroidy | Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na synergiczne działanie kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów. Podczas stosowania kortykosteroidów oraz kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć podanie leków osłaniających błonę śluzową żołądka (zwłaszcza osobom starszym). Dlatego też jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz kortykosteroidów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |
| Doustne środki przeciwzakrzepowe (np. z grupy pochodnych kumaryny) | Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie doustnych środków przeciwzakrzepowych. Należy wykonać oznaczenie czasu krwawienia a także oznaczyć czas protrombinowy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |
| Leki trombolityczne | Jednoczesne stosowanie leków trombolitycznych i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Szczególnie u pacjentów z rozległym udarem mózgu nie należy rozpoczynać leczenia kwasem acetylosalicylowym wcześniej niż 24 godziny od zakończenia podawania alteplazy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz leków trombolitycznych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |
| Heparyna i inhibitory agregacji płytek krwi (tyklopidyna, klopidogrel, cylostazol) | Jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek krwi i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Należy wykonać oznaczenie czasu krzepnięcia krwi. Jednoczesne stosowanie inhibitorów agregacji płytek i kwasu acetylosalicylowego nie jest wskazane (patrz punkt 4.4). |
| Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny | Jednoczesne przyjmowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny może mieć wpływ na koagulację i czynność płytek krwi, co w rezultacie może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień, a w szczególności krwawień z przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie selektywnych inhibitorów wtórnego wychwyty serotoniny i kwasu acetylosalicylowego nie jest wskazane. |
| Fenytoina | Kwas acetylosalicylowy zwiększa stężenie fenytoiny w surowicy krwi. Należy ściśle kontrolować stężenie fenytoiny w surowicy krwi. |

| | |
|--|---|
| Walproinian | Kwas acetylosalicylowy hamuje metabolizm walproinianu przez co zwiększa jego toksyczność. Należy ściśle kontrolować stężenie walproinianu. |
| Antagoniści aldosteronu (spironolakton, kanrenon) | Kwas acetylosalicylowy może osłabiać aktywność antagonistów aldosteronu ze względu na zmniejszenie wydzielenia sodu do moczu. Należy kontrolować ciśnienie krwi. |
| Diuretyki pętłowe (np. furosemid) | Kwas acetylosalicylowy może osłabiać działanie diuretyków pętlowych ze względu na konkurencyjność i hamowanie prostaglandyn oddziałujących na układ moczowy. Leki z grupy NLPZ mogą wywoływać ciężką niewydolność nerek zwłaszcza u odwodnionych pacjentów. W przypadku jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych i kwasu acetylosalicylowego należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta, kontrolować czynność nerek i ciśnienie tętnicze krwi (zwłaszcza na początku leczenia). |
| Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, antagoniści kanału wapniowego). | Kwas acetylosalicylowy może zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych ze względu na konkurencyjność i hamowanie prostaglandyn oddziałujących na układ moczowy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i leków przeciwnadciśnieniowych może prowadzić do ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów odwodnionych. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, czynność nerek, zwłaszcza na początku leczenia oraz dbanie o regularne nawadnianie pacjenta. W przypadku stosowania werapamilu należy także kontrolować czas krwawienia. |
| Leki urykozuryczne (leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego) (probenecyd, sulfinpirazon) | Kwas acetylosalicylowy osłabia działanie leków urykozurycznych ze względu na zahamowanie przez niego resorpcji kanalikowej prowadzącej do dużego stężenia kwasu acetylosalicylowego w osoczu. |
| Metotreksat ≤ 15 mg/tydzień | Kwas acetylosalicylowy, jak inne leki z grupy NLPZ zmniejsza sekrecję kanalikową metotreksatu zwiększając jego stężenie w osoczu, a co za tym idzie także jego toksyczność. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ przez pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć ryzyko wynikające z jednoczesnego przyjmowania metotreksatu i leków z grupy NLPZ także u pacjentów przyjmujących małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeżeli konieczne jest jednoczesne leczenie metotreksatem i lekami z grupy NLPZ, należy wykonać badania morfologii krwi i kontrolować czynność wątroby i nerek (zwłaszcza podczas pierwszych dni leczenia). |
| Sulfonilomocznik i insulina | Kwas acetylosalicylowy nasila działanie hipoglikemizujące sulfonilomocznika i insuliny, dlatego przed rozpoczęciem leczenia dużymi dawkami salicylanów należy rozważyć zmniejszenie dawki leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. Należy systematycznie kontrolować stężenie glukozy we krwi. |
| Alkohol | Spożywanie alkoholu przy jednoczesnym przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego nasila ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, dlatego należy unikać picia alkoholu podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym. |

Tabela 4-2 Paracetamol

| <i>Substancja z jaką paracetamol może oddziaływać</i> | <i>Możliwy wynik interakcji</i> |
|---|--|
| Substancje pobudzające enzymy wątrobowe lub substancje potencjalnie hepatotoksyczne (alkohol, ryfampicyna, izoniazyd, leki nasenne i leki przeciwpadaczkowe w tym fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) | Jednoczesne stosowanie paracetamolu i substancji pobudzających enzymy wątrobowe lub substancji potencjalnie hepatotoksycznych może prowadzić do wzrostu toksyczności paracetamolu a w konsekwencji do uszkodzenia wątroby, nawet, jeżeli paracetamol jest przyjmowany w zalecanych bezpiecznych dawkach, dlatego też należy kontrolować czynność wątroby (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie paracetamolu i ww. substancji nie jest zalecane. |
| Chloramfenikol | Paracetamol może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu. Jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane. |
| Zydowudyna | Jednoczesne stosowanie zydowudyny z paracetamolem może powodować zwiększenie ryzyka rozwoju neutropenii. Dlatego należy wykonać badanie morfologii krwi. Jednoczesne stosowanie zydowudyny i paracetamolu nie jest zalecane, o ile nie jest kontrolowane przez lekarza. |
| Probenecyd | Probenecyd zmniejsza klirens paracetamolu, dlatego podczas jednoczesnego stosowania tych substancji czynnych należy zmniejszyć dawkę paracetamolu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu i paracetamolu. |
| Doustne środki przeciwwzakrzepowe | Wielokrotne przyjmowanie paracetamolu przez dłużej niż jeden tydzień zwiększa działanie doustnych środków przeciwwzakrzepowych. Sporadyczne przyjmowanie paracetamolu nie wywołuje znaczącego działania. |
| Propantelina lub inne substancje opóźniające opróżnianie żołądka | Substancje te opóźniają wchłanianie paracetamolu, co powoduje opóźnienie i zmniejszenie działania przeciwbólowego. |
| Metoklopramid lub inne substancje przyspieszające opróżnianie żołądka | Substancje te przyspieszają wchłanianie paracetamolu, a co za tym idzie zwiększenie skuteczności i szybsze pojawianie się działania przeciwbólowego paracetamolu. |
| Cholestyramina | Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu. W celu osiągnięcia maksymalnego działania przeciwbólowego nie należy podawać jej wcześniej niż po upływie 1 godziny od przyjęcia paracetamolu. |
| Flukloksacylina | Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4). |

Tabela 4-3 Kofeina

| <i>Substancja z jaką kofeina może oddziaływać</i> | <i>Możliwy wynik interakcji</i> |
|--|---|
| Leki o działaniu nasennym (benzodiazepiny, barbiturany, leki przeciwhistaminowe) | Kofeina może zmniejszać działanie nasenne lub wykazywać działanie antagonistyczne wobec przeciwdrgawkowych właściwości barbituranów. Jednoczesne stosowanie leków o działaniu nasennym i kofeiny jest niewskazane. Jeżeli jednak zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania tych leków, najlepiej zażywać je rano. |

| | |
|---|---|
| Lit | Odstawienie kofeiny zwiększa stężenie litu w surowicy, ponieważ kofeina może zwiększać klirens litu. W przypadku odstawienia kofeiny należy rozważyć zmniejszenie dawki litu. Jednoczesne stosowanie litu i kofeiny nie jest wskazane. |
| Disulfiram | Pacjenci uzależnieni od alkoholu leczeni disulfiramem muszą być poinformowani o zakazie stosowania kofeiny podczas leczenia. Ze względu na swoje właściwości pobudzające układ krwionośny oraz mózg kofeina może zaostrzać objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego. |
| Substancje z grupy efedryny | Jednoczesne stosowanie kofeiny i substancji z grupy efedryny może zwiększać ryzyko uzależnienia się od substancji z grupy efedryny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych substancji. |
| Sympatykomimetyki i lewotyroksyna | Kofeina i sympatykomimetyki lub lewotyroksyna działając synergicznie mogą nasilać tachykardię. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych substancji. |
| Teofilina | Jednoczesne stosowanie kofeiny i teofiliny zmniejsza wydalanie teofiliny. |
| Produkty antybakteryjne z grupy chinolonów (cyprofloksacyna, enoksacyna, kwas pipemidowy), terbinafina, cymetydyna, fluwoksamina i doustne środki antykoncepcyjne | Stosowanie wymienionych obok substancji wydłuża okres półtrwania kofeiny w organizmie, ponieważ dochodzi do hamowania wątrobowego szlaku przemian z udziałem cytochromu P-450. Pacjenci z chorobami wątroby, arytmiami lub utajoną padaczką powinni unikać przyjmowania kofeiny. |
| Nikotyna, fenytoina i fenylopropanoloamina | Nikotyna, fenytoina i fenylopropanoloamina skracają okres półtrwania kofeiny. |
| Klozapina | Kofeina zwiększa stężenie klozapiny w surowicy ze względu na możliwe interakcje wywołane zarówno mechanizmami farmakokinetycznymi, jak i farmakodynamicznymi. Należy kontrolować stężenie klozapiny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kofeiny i klozapiny. |

Interakcje, które mogą mieć wpływ na wyniki badań diagnostycznych:

- Duże dawki kwasu acetylosalicylowego mogą mieć wpływ na wyniki kliniczno-chemicznych badań diagnostycznych
- Przyjmowanie paracetamolu wpływa na wynik oznaczania zawartości:
 - kwasu moczowego wykonywanego za pomocą kwasu fosforowolframowego;
 - glukozy oznaczanej metodą oksydaza/peroksydaza.
- Kofeina może odwracać działanie dipirydamolu i adenozyliny na przepływ krwi w obrębie mięśnia sercowego i wpływać na wynik obrazowych testów przepływu krwi przez mięsień sercowy. Należy zaprzestać spożywania kofeiny co najmniej 24 godziny przed takim testem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania tego leku w czasie ciąży. Lek ten jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego APAP migrena u kobiet w ciąży.

Skojarzenie paracetamolu, kwasu acetylosalicylowego i kofeiny nie zostało zbadane u zwierząt (patrz punkt 5.3)

Kwas acetylosalicylowy

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) na rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, niedorozwoju serca, wytrzewienia (wrodzony niedorozwój powłok brzusznych) po zastosowaniu inhibitorów prostaglandyn w pierwszych tygodniach ciąży. Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz z zastosowaną dawką i czasem trwania leczenia. Badania na ciężarnych zwierzętach, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn wykazały zwiększoną ilość poronień, (do których dochodziło zarówno przed jak i po implantacji zarodka) a także zwiększoną skłonność do obumierania zarodka lub płodu. U ciężarnych zwierząt przyjmujących inhibitory syntezy prostaglandyn podczas przebiegu organogenezy u płodu zaobserwowano ponadto zwiększone występowanie deformacji płodu, włączając w to deformacje układu krwionośnego.

O ile nie jest to konieczne, nie należy przyjmować kwasu acetylosalicylowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Kobiety próbujące zająć w ciążę oraz kobiety w pierwszym i drugim trymestrze ciąży powinny otrzymywać najmniejsze możliwe dawki produktu leczniczego a leczenie powinno trwać najkrócej jak to możliwe.

Podczas ostatniego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywierać niekorzystne działanie:

- *Na płód*
 - Toksyczność krążeniowo-oddechowa (z przedwczesnym zamknięciem się przewodu tętniczego (*ductus arteriosus*) i nadciśnieniem płucnym).
 - Zaburzenie czynności nerek, które potem może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem (*oligohydramnion*).

- *Na matkę i noworodka*
 - Kwas acetylosalicylowy stosowany pod koniec ciąży może prowadzić do wydłużenia się czasu krwawienia, działanie przeciwzakrzepowe może wystąpić nawet po przyjęciu bardzo małych dawek.
 - Opóźnienie się porodu i przedłużający się poród, co jest następstwem zahamowania skurczy macicy przez kwas acetylosalicylowy.

Ze względu na wyżej opisany niekorzystny wpływ na matkę i płód, kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Paracetamol

Dostępna jest duża liczba danych dotyczących stosowania produktu leczniczego w grupie kobiet w ciąży, nie wskazuje na występowanie zespołu wad rozwojowych oraz toksyczności dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju neurologicznego u dzieci narażonych na paracetamol *in utero* wykazują niejednoznaczne wyniki. Jeśli jest to klinicznie konieczne, paracetamol można stosować w okresie ciąży, jednak należy go stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas i z możliwie najmniejszą częstotliwością.

Kofeina

Istnieją dowody, że długotrwałe przyjmowanie dużych ilości kofeiny może prowadzić do samoistnego poronienia lub przedwczesnego porodu. Badania przedkliniczne wykazały toksyczność reprodukcyjną przy bardzo dużych dawkach.

Karmienie piersią

Salicylany, paracetamol i kofeina przenikają do mleka matki. Ze względu na zawartość kofeiny, może ulec zmianie zachowanie karmionego piersią dziecka (pobudzenie, zaburzenia rytmu snu). Ze względu na zawartość salicylanów może wystąpić niekorzystny wpływ na czynność płytek krwi dziecka (mogą powodować niewielkie krwawienie), chociaż nie było doniesień o takich przypadkach. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego może mieć również związek z ryzykiem wystąpienia zespołu Reye'a u niemowląt. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego APAP migrena w okresie karmienia piersią.

Płodność

Kwas acetylosalicylowy

Istnieją doniesienia, że produkty lecznicze zawierające inhibitory cyklooksygenazy/syntezy prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to ustępuje po zaprzestaniu stosowania produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent zaobserwował u siebie działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów lub obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia lekarzowi wystąpienia takich działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z podanych poniżej niepożądanych działań produktu leczniczego jest uzależnione od dawki i wykazuje zmienność osobniczą.

W tabeli 4-4 przedstawiono działania niepożądane, z 16 badań klinicznych z zastosowaniem pojedynczej dawki, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w leczeniu migreny, bólu głowy lub bólu zęba związanego z jego ekstrakcją, w których uczestniczyło 4809 osób, oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane, nawet te, które w nieznacznym stopniu mogły mieć związek ze stosowaniem produktu leczniczego umieszczono w tabeli, według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, w porządku malejącej częstotliwości występowania.

Dla działań niepożądanych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń trudno rzetelnie ocenić częstość ich występowania. Dlatego też nie jest znana częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zestawiono według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania, według następującej konwencji : bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | |
|---|------------------------------|--|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | Rzadko | Zapalenie gardła |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | Nieznana | Przedłużający się czas krwawienia, małopłytkowość, krwiaki |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | Nieznana | Nadwrażliwość*, reakcja anafilaktyczna |
| | Rzadko | Zmniejszony apetyt |

| | | |
|---|----------------|---|
| <i>Zaburzenia metabolizmu i</i> | Nieznana | Zatrzymanie sodu i płynów |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | Często | Nerwowość |
| | Niezbyt często | Bezsenność |
| | Rzadko | Niepokój, euforyczny nastrój, napięcie |
| | Nieznana | Niespokojność |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | Często | Zawroty głowy |
| | Niezbyt często | Drżenie, parestezje, ból głowy |
| | Rzadko | Zaburzenia smaku, zaburzenia uwagi, amnezja, zaburzona koordynacja ruchów, obniżenie czucia, ból głowy pochodzenia zatokowego |
| | Nieznana | Migrena, senność |
| <i>Zaburzenia oka</i> | Rzadko | Ból oka, zaburzenia widzenia |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> | Niezbyt często | Szumy w uszach |
| | Nieznana | Czasowa utrata słuchu |
| <i>Zaburzenia serca</i> | Niezbyt często | Arytmia |
| | Nieznana | Palpitacje |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | Rzadko | Zaczerwienienie twarzy, miażdżycza naczyń obwodowych |
| | Nieznana | Niskie ciśnienie krwi |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Rzadko | Krwawienie z nosa, hipowentylacja, wodnisty wyciek z nosa |
| | Nieznana | Skurcz oskrzeli |
| | Nieznana | Duszność, astma |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Często | Nudności, dolegliwości w obrębie jamy brzusznej |
| | Niezbyt często | Uczucie suchości w jamie ustnej, biegunka, wymioty |
| | Rzadko | Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, wzdęcia, utrudnione połykanie (dysfagia), mrowienie (parestezje) w obrębie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny |
| | Nieznana | Ból górnej części jamy brzusznej, dyspepsja, ból brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym: krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z żołądka, perforacja wrzodów żołądka, perforacja wrzodów dwunastnicy, krwawienie z odbytu), wrzody (w tym: żołądka, dwunastnicy, jelita grubego, choroba wrzodowa), nieżyt żołądka |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | Nieznana | Niewydolność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zespół Reye'a (patrz punkt 4.3) |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Rzadko | Nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka |
| | Nieznana | Rumień, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Rzadko | Sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból szyi, ból pleców, skurcze mięśniowe |

| | | |
|--|----------------|--|
| <i>Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego</i> | Nieznana | Dysfunkcja nerek, podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Niezbyt często | Zmęczenie, uczucie zaniepokojenia |
| | Rzadko | Astenia, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej |
| | Nieznana | Złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie |
| <i>Badania diagnostyczne</i> | Niezbyt często | Przyspieszone tętno |

* w tym nieżyt nosa

Odnotowywano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia poważnych zmian skórnych.

Nie są dostępne dane, które wskazywałyby, że zakres i typ działań niepożądanych wywoływanych przez pojedyncze substancje wchodzące w skład produktu są nasilone lub ich zakres jest szerszy, jeśli produkt złożony stosowany był w zalecanych dawkach.

Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego utrzymuje się przez 4 do 8 dni od momentu zastosowania kwasu acetylosalicylowego. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do ciężkich krwotoków (np. krwotok śródmózgowy) zwłaszcza u osób z nieleczonym nadciśnieniem i (lub) przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. W pojedynczych przypadkach mogą być to zdarzenia zagrażające życiu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301 fax +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z kwasem acetylosalicylowym:

Objawy lekkiego zatrucia salicylanem obejmują zawroty głowy, szum uszny, głuchotę, nadmierną potliwość, uczucie pulsowania i ciepła w kończynach, nudności i wymioty, odwodnienie, bóle głowy oraz rozkojarzenie. Mogą one wystąpić przy stężeniu w osoczu pomiędzy 150 a 300 µg/ml. Objawy te można ograniczyć poprzez zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii.

Objawy cięższego zatrucia pojawiają się przy stężeniach większych niż 300 µg/ml. Objawy ciężkiego zatrucia obejmują hiperwentylację, gorączkę, nerwowość, ketozę, alkalozę oddechową i kwasicę metaboliczną. Depresja OUN może doprowadzić do utraty przytomności. Istnieje możliwość wystąpienia zapaści sercowo-naczyniowej oraz niewydolności oddechowej.

Nietypowe objawy obejmują: krwawe wymioty, bardzo wysoką gorączkę, hipoglikemia, hipokaliemia, trombocytopenia zwiększone INR/PTR (Wskaźnik Quicka, wskaźnik protrombinowy), wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niewydolność nerek i niekardiologiczny obrzęk płuc.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym splątanie, dezorientacja, śpiączka i drgawki, występują rzadziej u dorosłych niż u dzieci.

Leczenie w przypadku silnego przedawkowania

Należy niezwłocznie przewieźć pacjenta do szpitala i skontaktować się z ośrodkiem leczenia zatruc. Gdy istnieje podejrzenie, że pacjent przyjął więcej niż 120 mg/kg salicylanu w przeciągu ostatniej godziny, należy wielokrotnie podawać doustnie dawki węgla aktywowanego.

U pacjentów, którzy przyjęli więcej niż 120 mg/kg salicylanu należy zbadać jego stężenie w osoczu, chociaż ciężkość zatrucia nie może być ustalona jedynie na podstawie tego badania. W takich wypadkach objawy kliniczne i biochemiczne należy rozpatrywać łącznie.

W stężeniach większych niż 500 µg/ml (350 µg/ml u dzieci poniżej 5 lat) skuteczną terapią w usuwaniu salicylanu z osocza jest dożylnie podanie dwuwęglanu sodu. Nie należy stosować wyłącznie wymuszonej diurezy, ponieważ nie zwiększa ona wydalania salicylanów i może powodować obrzęk płuc.

Hemodializa i hemoperfuzja są metodami do wyboru w przypadku, gdy stężenie salicylanu w osoczu jest większe niż 700 µg/ml, (u dzieci i osób starszych jest mniejsze), lub gdy występuje silna kwasica metaboliczna.

Związane z paracetamolem:

Przedawkowanie (>10 g łącznie u osoby dorosłej lub >150 mg/kg w jednej dawce) może powodować rozpad komórek wątroby, co może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy (niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej, niewydolności nerek) oraz ostatecznie śpiączki i śmierci lub może wymagać przeszczepu wątroby. Rzadziej dochodzi do rozwinięcia martwicy cewek nerkowych.

Wczesne objawy przedawkowania (bardzo często nudności, wymioty, anoreksja, błądliwość, ospałość i nadmierna potliwość) ustępują w ciągu 24 godzin.

Ból brzucha może być pierwszym objawem uszkodzenia wątroby, które nie ujawnia się przez pierwsze 24 - 48 godzin i może wystąpić z opóźnieniem aż do 4 - 6 dni po spożyciu. Największe uszkodzenie wątroby zazwyczaj następuje po upływie 72 do 96 godzin po przyjęciu produktu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. Nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby może dojść do ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych. Zgłaszano przypadki występowania zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Pacjenci poddani terapii lekami indukującymi enzymy, takimi jak: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, zielem dziurawca, nadużywający alkoholu lub niedożywieni są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania, nawet jeśli nie występują jego objawy, wymagane jest natychmiastowe postępowanie medyczne. W przypadku potwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej i skierować pacjenta do najbliższego szpitala i skontaktować się z ośrodkiem leczenia zatruc w celu uzyskania pomocy i fachowego leczenia. Powinno to nastąpić nawet u pacjentów bez objawów lub oznak przedawkowania, ze względu na ryzyko opóźnionego uszkodzenia wątroby.

Gdy istnieje podejrzenie, że pacjent przyjął więcej niż 150 mg/kg paracetamolu w ciągu ostatniej godziny, należy wielokrotnie podawać doustnie dawki węgla aktywowanego. Jednakże, jeśli planowane jest doustne podanie acetylocysteiny lub metioniny, należy usunąć pozostałości węgla z żołądka aby zapobiec zmniejszeniu wchłaniania antidotum.

Antidota

Należy podawać N-acetylocysteinę, dożylnie lub doustnie, najszybciej jak to możliwe po zażyciu zbyt dużej dawki produktu.

N-acetylocysteina jest najskuteczniejsza podczas pierwszych 8 godzin po przyjęciu zbyt dużej dawki. Działanie antidotum sukcesywnie zmniejsza się po tym okresie. Jednakże, zaobserwowano, że podanie w ciągu 24 godzin i powyżej 24 godzin po przedawkowaniu daje korzystne wyniki.

Metionina jest najskuteczniejsza w ciągu 10 godzin po przyjęciu zbyt dużej dawki paracetamolu. Zaobserwowano, że uszkodzenie wątroby jest częstsze i silniejsze, jeśli leczenie metioniną zostało podjęte po 10 godzinach od przedawkowania.

Wchłanianie po podaniu doustnym może być zmniejszone przez wymioty lub podany wcześniej węgiel aktywowany.

Związane z kofeiną:

Najczęstszymi objawami przedawkowania są: ból w nadbrzuszu, wymioty, niepokój, nerwowość, rozdrażnienie, bezsenność, podniecenie, drżenie mięśni, splątanie, drżenie i drgawki. Przyjęcie bardzo dużych dawek kofeiny może prowadzić do hiperglikemii. Objawy ze strony serca obejmują tachykardię i arytmie serca. Można je ograniczyć poprzez zmniejszenie dawki lub przerwanie spożycia kofeiny.

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych objawów przedawkowania kofeiny, wynikających z stosowania tego produktu leczniczego, spożyta ilość wiąże się z poważnym zatruciem wątroby spowodowanym zawartością paracetamolu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paracetamol, produkty złożone (bez psycholeptyków).

Kod ATC: N02BE51.

Mechanizm działania

Paracetamol ma właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, ale w przeciwieństwie do kwasu acetylosalicylowego nie hamuje agregacji płytek krwi.

Kwas acetylosalicylowy ma właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, przede wszystkim ze względu na hamowanie biosyntezy prostaglandyn i tromboksanu z kwasu arachidonowego poprzez nieodwracalną acetylację enzymów cyklooksygenazy COX.

Kofeina nasila działanie antynocyceptywne kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu.

Działanie farmakodynamiczne

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy jest substancją przeciwzapalną, działa głównie poprzez hamowanie mediatorów zapalnych, poprzez blokowanie cyklooksygenazy w tkankach obwodowych. To zahamowanie szlaku cyklooksygenazy w tkankach obwodowych może prowadzić do pierwotnego skutku ubocznego w postaci podrażnienia żołądka.

Niskie dawki kwasu acetylosalicylowego wpływają na agregację płytek krwi poprzez nieodwracalne hamowanie cyklooksygenazy (COX-1). Efekt ten utrzymuje się przez cały okres życia płytki i zapobiega powstawaniu czynnika agregującego płytki tromboxanu A₂. W wyższych dawkach (powyżej 150-300 mg/dobę) kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje w komórkach śródbłonna tworzenie się zależnej od cyklooksygenazy prostaglandyny I₂ (prostacykliny), która rozszerza naczynia tętnicze i hamuje agregację płytek krwi. Brak jednak dowodów na to, że u człowieka aspiryna jest trombogenna.

Paracetamol

Zakładany jest centralny mechanizm działania paracetamolu, natomiast na tkanki obwodowe może on wpływać w sposób zróżnicowany. Zgłaszano jedynie nieznacznie hamujące działanie paracetamolu na prostaglandyny regulujące prace układy pokarmowego.

Kofeina

Kofeina wzmacnia działanie przeciwbólowe paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego oraz skraca czas do wystąpienia efektu przeciwbólowego.

Badania nad bólami migrenowymi

Skuteczność substancji czynnych produktu leczniczego w leczeniu ostrych napadów migrenowych została potwierdzona w trzech podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, oraz w dwóch podwójnie zaślepionych badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, kontrolowanych placebo i substancjami czynnymi - jedno badanie wobec ibuprofenu 400 mg, drugie wobec sumatriptanu 50 mg. W badaniach tych pojedyncza dawka produktu leczniczego wynosiła 2 tabletki (500 mg kwasu acetylosalicylowego, 500 mg paracetamolu, 130 mg kofeiny).

W trzech kontrolowanych placebo badaniach, połączenie substancji czynnych było lepsze w stosunku do placebo w redukowaniu intensywności bólu migrenowego do bólu o średnim natężeniu lub całkowitym jego uśmierzeniu w ciągu 2 godzin po podaniu. Połączenie substancji czynnych w produkcie leczniczym zaczęło uśmierzać objawy migreny, takie jak ból migrenowy, w ciągu 30 minut.

W badaniach, kontrolowanych placebo i substancją czynną oraz ibuprofen (2 tabletki ibuprofenu po 200 mg) były badane po kątem skuteczności w leczeniu migreny. 2 godziny od podania wykazano, że połączenie substancji czynnych w produkcie leczniczym przynosi istotnie skuteczniejszą ulgę w uśmierzeniu bólu w porównaniu z ibuprofenem, oraz że 20 minut szybciej uśmierzał ból migrenowy znacząco klinicznie.

W innym badaniu pilotażowym, kontrolowanym placebo i substancją czynną połączenie substancji czynnych w produkcie leczniczym było porównywane z sumatriptanem 50 mg w leczeniu wczesnej fazy migreny. Produkt leczniczy wykazywał istotnie większą skuteczność w redukcji bólu migrenowego w 4 godzinowym okresie leczenia, w porównaniu z sumatriptanem 50 mg. W przedmiotowym badaniu, sumatriptan 50 mg okazał się lepszy w porównaniu do placebo, w odniesieniu do tej zmiennej, ale różnica ta była nieistotna statystycznie.

Inne porejestracyjne badania skuteczności leku kontrolowane placebo i substancją czynną wykazały, że połączenie substancji czynnych nie było gorsze od Sumatriptanu 100 mg. Jednakże w doraźnym leczeniu migreny substancje czynne produktu leczniczego przynosiły ulgę w bólu i łagodzenie objawów przez 24 godziny.

Podsumowując, skuteczność połączenia substancji czynnych została potwierdzona w zmniejszaniu objawów migreny, takich jak ból głowy, nudności, nadwrażliwość na światło i dźwięk oraz zaburzenia codziennego funkcjonowania.

Badania nad bólem głowy

Skuteczność połączenia substancji czynnych w leczeniu epizodycznych napięciowych bólów głowy została potwierdzona w czterech niezależnych, wielośrodkowych badaniach, kontrolowanych paracetamolem w dawce 1000 mg i placebo, przeprowadzonych metodą ślepej próby w układzie naprzemiennym. W badaniach tych połączenie substancji czynnych wykazało wyraźnie lepsze wyniki w porównaniu z placebo i porównawczymi substancjami czynnymi (substancja pojedyncza) w odniesieniu do wszystkich pomiarów skuteczności nasilenia bólu i ulgi w całym obserwowanym okresie. Inne wielośrodkowe podwójnie zaślepione badanie dotyczące leczenia napięciowych bólów głowy miało za zadanie porównanie początku działania przeciwbólowego połączenia substancji czynnych produktu leczniczego, placebo i ibuprofenu 400 mg. Badanie to wykazało, że pacjenci leczeni połączeniem substancji czynnych zgłaszali po czasie od 15 minut do 4 godzin po jego podaniu znacząco większą ulgę w odczuwaniu bólu niż pacjenci, którym podano placebo. Wniosek taki uzyskano w ocenie punktów końcowych „ulga w bólu” oraz „pozytywna odpowiedź na lek”.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy

Wchłanianie

Kwas acetylosalicylowy jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Około 70% dawki kwasu acetylosalicylowego dociera do krwiobiegu w niezmienionej postaci, pozostałe 30% jest hydrolizowane do kwasu salicylowego podczas wchłaniania przez esterazy w przewodzie pokarmowym, wątrobie lub osoczu. Maksymalne stężenie kwas salicylowy w osoczu osiąga się w ciągu 1-2 godzin przy zastosowaniu pojedynczych dawek. Pokarm zmniejsza szybkość, ale nie zmniejsza stopnia wchłaniania.

Dystrybucja

Kwas salicylowy jest dystrybuowany do wszystkich tkanek i płynów w organizmie, łącznie z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Najwyższe stężenia występują w osoczu, wątrobie, korze nerkowej, sercu i płucach. Kwas acetylosalicylowy i salicylowy wiążą się częściowo z białkami surowicy, głównie z albuminami. Wiązanie białkowe salicylanu jest zależne od stężenia, tzn. nieliniowe. Przy niskich stężeniach (< 100 mikrogramów/mililitr ($\mu\text{g/ml}$)) około 90% salicylanu z osocza wiąże się z albuminami, natomiast przy wyższych stężeniach (> 400 ($\mu\text{g/ml}$)) tylko około 40-70%. Kwas salicylowy przenika przez łożysko i jest wydalany do mleka matki.

Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest hydrolizowany w osoczu do kwasu salicylowego (z okresem półtrwania 15-20 minut) w taki sposób, że poziomy kwasu acetylosalicylowego w osoczu są zasadniczo niewykrywalne po 1-2 godzinach od podania. Początkowo kwas salicylowy jest sprzęgany w wątrobie do kwasu salicylurowego poprzez łączenie z glicyną, glukuronidem salicylowo-fenolowym i glukuronidem salicylofenolowym poprzez połączenie z kwasem glukuronowym oraz innymi metabolitami. Po jednorazowym podaniu dawki 1 g kwasu acetylosalicylowego, średni okres półtrwania kwasu salicylowego wynosi około 6 godzin. Nasycony metabolizm salicylanów i klirens całkowity w organizmie zmniejsza się przy wyższych stężeniach w surowicy poprzez ograniczoną zdolność wątroby do tworzenia zarówno kwasu salicylurynowego, jak i glukuronidu fenolowego. Okres półtrwania salicylanu różni się w zależności od dawkowania. Po podaniu toksycznych dawek (10-20 gramów (g)), okres półtrwania w osoczu może być wydłużony do ponad 20 godzin.

Eliminacja

Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane przez nerki. Wydalanie nerkowe niezmienionego leku zależy od pH moczu. W miarę wzrostu pH moczu od 5 do 8, większa część podanej dawki jest eliminowana w postaci wolnego kwasu salicylowego, a klirens nerkowy wolnego salicylanu wzrasta od < 5% do > 80%. Po podaniu dawki terapeutycznej w moczu znajduje się około 10% metabolitów w postaci kwasu salicylowego, 75% w postaci kwasu salicylurynowego oraz 10% fenolowego i 5% acylowych glukuronidów kwasu salicylowego.

Paracetamol

Wchłanianie:

Paracetamol jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga największe stężenie w osoczu krwi po 30 minutach do 2 godzin po podaniu.

Dystrybucja:

Wiązanie z białkami osocza jest nieistotne przy zwykłych stężeniach terapeutycznych, ale wzrasta wraz ze wzrostem stężenia.

Matabolizm:

Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem, głównie w postaci sprzężonej z glukuronidem i siarczanem.

Drugorzędny hydroksylowany metabolit, który jest zwykle wytwarzany w wątrobie, w bardzo małych ilościach przez oksydazy o funkcji mieszanej i który zwykle jest detoksykowany poprzez sprzęganie

z glutationem, może gromadzić się po przedawkowaniu paracetamolu i powodować uszkodzenie wątroby.

Eliminacja:

Mniej niż 5% paracetamolu jest wydalane w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 1 do 4 godzin.

Kofeina

Wchłanianie:

Kofeina jest całkowicie i szybko wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie po 5 do 90 minutach po podaniu osobom będącym na czczo. Nie ma dowodów na występowanie metabolizmu przedukładowego

Dystrybucja:

Kofeina jest dystrybuowana do wszystkich płynów ustrojowych. Średni stopień wiązania kofeiny z białkami osocza wynosi 35%.

Metabolizm:

Kofeina jest prawie całkowicie metabolizowana poprzez oksydację, demetylację i acetylację i wydalana z moczem. Głównymi metabolitami są 1-metyloksantyna, 7-metyloksantyna, 1,7-dimetyloksantyna (paraksantyna). Do drugorzędnych metabolitów zaliczany jest kwas 1-metylomoczwowy oraz 5-acetyloamino-6 formylamino-3-metylouracyl (AMFU).

Eliminacja:

U osób dorosłych eliminacja odbywa się prawie całkowicie poprzez metabolizm wątrobowy.

U dorosłych, mogą wystąpić znaczne międzyosobnicze różnice w szybkości eliminacji. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4,9 godzin, w całkowitym zakresie od 1,9 do 12,2 godzin.

Połączenie składników

W skojarzeniu trzech substancji czynnych, ilość poszczególnych substancji jest mała. Tym samym nie występuje wysycenie procesów eliminacji, które zwiększałyby ryzyko wydłużenia okresu półtrwania i podwyższonej toksyczności produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczne dotyczące połączenia kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu i kofeiny są zgodne z profilami farmakokinetycznymi ustalonymi dla poszczególnych substancji oddzielnie lub dla połączenia każdego z leków przeciwbólowych z kofeiną.

Nie są znane żadne krytyczne interakcje międzylekowe pomiędzy kwasem acetylosalicylowym, paracetamolem i kofeiną, jak również nie jest znane zwiększone ryzyko wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi ze względu na ich jednoczesne użycie. Wyniki badań farmakokinetyki były zgodne z oczekiwaniami i nie zaobserwowano żadnych interakcji pomiędzy trzema substancjami czynnymi tego produktu leczniczego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kwas acetylsalicylowy

Dane przedkliniczne z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego prowadzone na zwierzętach nie wykazywały toksycznego działania tej substancji na organy, z wyjątkiem wpływu na błonę śluzową przewodu pokarmowego i przy zastosowaniu wysokich dawek, uszkodzenia nerek. Kwas acetylosalicylowy nie wykazuje działania mutagennego i kancerogennego.

Stwierdzono, że u wielu gatunków zwierząt salicylany podawane w dawkach toksycznych dla matki mogą mieć właściwości teratogenne (np. mogą prowadzić do powstawania deformacji serca i mięśni, a także zaburzenia linii środkowej ciała). Istnieją także doniesienia o zaburzeniach implantacji zarodka, działaniu embriotoksycznym i fetotoksycznym jak również upośledzeniu zdolności do nauki u organizmów, które w życiu płodowym były ekspozowane na salicylany.

Paracetamol

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych nad bezpieczeństwem stosowania, toksycznością po podaniu wielokrotnym, genotoksycznością, karcenogennością nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi przy zastosowaniu dawek terapeutycznych. Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Przedawkowanie może prowadzić do silnej hepatotoksyczności.

Kofeina

Wykazano, że kofeina jest pozbawiona ryzyka mutagennego i onkogenego. W badaniach na zwierzętach różnych gatunków (szczur, mysz, królik), bardzo wysokie dawki kofeiny prowadziły do wzrostu występowania wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Kwas stearynowy 50
Otoczka:
Forcoat White W010:
 Hypromeloza
 Tytanu dwutlenek (E 171)
 Glikol propylenowy
 Kwas benzoesowy
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 10 tabletek w tekturowym pudełku.
10 szt. – 1 blister po 10 tabletek.
20 szt. – 2 blistry po 10 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26396

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12-05-2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**