

## Souhrn údajů o přípravku (SPC)

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NEO-CEPHYL  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje :

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM .....	330,000 mg
COFFEINUM .....	36,600 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

TABLETY

Kulaté bílé ploché tablety, na kterých je vyraženo CEPHYL, téměř bez zápachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně silné bolesti, jako je bolest hlavy, migréna, bolesti zubů, bolest v průběhu nervu, bolesti kloubů a svalů provázející chřipková onemocnění nebo nachlazení a k léčbě horečnatých stavů.

V průběhu horečnatého onemocnění nepodávat přípravek NEO-CEPHYL dětem a mladistvým do 16 let!

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí a mladiství:* 1 až 2 tablety obsahující 330 mg kyseliny acetylsalicylové, v případě nutnosti opakovat po uplynutí 4 hodin. **Denní dávka nesmí přesáhnout 12 tablet.** Při silnějších bolestech je možno jednotlivou dávku zvýšit na 3 tablety.

**Maximální denní dávka kyseliny acetylsalicylové je 4 g.**

*Starší pacienti:* 1 tableta obsahující 330 mg kyseliny acetylsalicylové, v případě nutnosti opakovat po uplynutí 4 hodin. **Denní dávka nesmí přesáhnout 6 tablet.** Při silnějších bolestech je možno jednotlivou dávku zvýšit na 2 tablety.

**Maximální denní dávka kyseliny acetylsalicylové je 2 g.**

Vzhledem k obsahu kofeinu se nedoporučuje podávat tento přípravek večer.  
Tablety se užívají během jídla nebo po jídle, zapijí se dostatečným množstvím tekutiny.

### **4.3 Kontraindikace**

Horečnaté onemocnění u dětí a mladistvých do 16 let. Při podání kyseliny acetylsalicylové dětem v průběhu horečnatého onemocnění hrozí vznik rozvoje Reyova syndromu.

Známa přecitlivělost na kyselinu acetylsalicylovou, ostatní nesteroidní antirevmatika, kofein a kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Předchozí anamnéza bronchiálního astmatu vyvolaného salicyláty nebo příbuznými léčivými látkami především ze skupiny nesteroidních antirevmatik.

Vředová choroba žaludku nebo duodena.

Hemoragická diatéza a další stavy doprovázené zvýšenou krvácivostí (včetně chirurgických zákroků),

Závažná jaterní insuficience, závažná renální insuficience, závažné nekompenzované srdeční selhání.

Současné podávání s metotrexátem při dávkách metotrexátu 15 mg týdně nebo vyšších.

Současné podávání s perorálními antikoagulancii při podávání protizánětlivých dávek kyseliny acetylsalicylové, což znamená při dávce  $\geq 1\text{g}$  při jednorázovém podání a/nebo při celkové denní dávce  $\geq 3\text{g}$  u pacienta s anamnézou vředové choroby gastroduodenální.

Třetí trimestr těhotenství.

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

Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem a mladistvým 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, chřipkové onemocnění). Mezi klinické projevy patří protrahované profusní zvracení, bolest hlavy, poruchy vědomí.

Přípravek se užívá po zvážení přínosu a rizika při současné léčbě antikoagulancii a pacientům s vředovou chorobou žaludku a duodena v anamnéze. V případě výskytu krvácení do gastrointestinálního ústrojí je zapotřebí léčbu okamžitě přerušit.

Pacientům, kteří již dříve reagovali přecitlivělostí na protizánětlivé a protirevmatické látky, např. astmatickým záchvatem, kožními reakcemi nebo akutní rýmou, nesmí být přípravek podán, nejsou-li předpoklady pro rychlé zvládnutí náhlých příhod.

Pacienti s bronchiálním astmatem, chronickými bronchokonstrikčními respiračními chorobami, sennou rýmou nebo otoky nosní sliznice (nosními polypy) reagují na nesteroidní antirevmatika záchvaty astmatu, lokalizovanými otoky kůže nebo sliznic (Quinckeho edém) nebo kopřivkou častěji než jiní pacienti.

Kyselina acetylsalicylová se nedoporučuje v případě dny, renální insuficience, metroragie, menoragie a dále ženám se zavedeným nitroděložním tělískem.

V případě dlouhodobější léčby bolestivých stavů by se za účelem odstranění bolesti neměly zvyšovat dávky tohoto léčivého přípravku. Dlouhodobé užívání vysokých dávek analgetik může paradoxně způsobit bolesti hlavy, které nesmějí být léčeny dalšími vyššími dávkami. Pravidelné užívání analgetik, a to zvláště analgetických směsí, může vést k přetrvávajícímu poškození ledvin s rizikem vzniku renální insuficience.

Vzhledem k antiagregačním účinkům kyseliny acetylsalicylové na krevní destičky, který se projevuje již při nízkých dávkách a přetrvává po několik dní, je vhodné upozornit pacienta na riziko krvácení, jež může nastat i při malém chirurgickém zákroku (např. extrakce zubu).

V některých případech závažného deficitu enzymu glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy může podávání vyšších dávek kyseliny acetylsalicylové způsobit hemolýzu. Podávání přípravků s obsahem kyseliny acetylsalicylové je v případě deficitu enzymu glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy možné pouze pod lékařským dohledem.

Z důvodů obsahu kofeinu může tento lék působit nespavost, a proto nemá být podáván večer.

V případě podávání přípravku Neo-Cephyl současně s jinými léčivými přípravky je nutné nejdříve ověřit, zda tyto léčivé přípravky neobsahují také kyselinu acetylsalicylovou jako přípravek Neo-Cephyl, aby se předešlo riziku předávkování kyselinou acetylsalicylovou.

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

##### Kyselina acetylsalicylová (ASA):

ASA zvyšuje riziko krvácení u pacientů užívajících antikoagulantia tím, že zvyšuje podíl volného léčiva jeho vytěsněním z vazby na plazmatické proteiny. Stejným způsobem zvyšuje účinek derivátů sulfonylurey (hypoglykemický efekt).

Současné podávání ASA a jiných léčiv, která inhibují agregaci destiček, zvyšuje riziko krvácení. Jedná se např. o tyto léčivé látky: abciximab, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatid, iloprost, tirofiban, lidský protein c, ticlopidin. Při současném podávání kyseliny acetylsalicylové s těmito léčivy je zapotřebí pacienta klinicky sledovat.

Současné podávání ASA a nízkomolekulárních nebo nefrakcionovaných heparinů se nedoporučuje z důvodu zvýšení rizika krvácení.

Současné podávání jiných léčiv ze skupiny nesteroidních antirevmatik zvyšuje riziko negativního účinku na sliznici gastrointestinálního traktu (GIT) v důsledku inhibice syntézy cytoprotektivních prostaglandinů a vlivem na hemostázu. ASA zvyšuje i další žádoucí i nežádoucí účinky antirevmatik.

Současné podávání kortikoidů zvyšuje riziko krvácení v GIT.

ASA zvyšuje plazmatickou koncentraci fenytoinu, valproátů, barbiturátů, lithia, digoxinu a metotrexátu, dále zvyšuje nežádoucí účinky sulfonamidů a kombinovaných přípravků obsahujících sulfonamidy. Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a metotrexátu zvyšuje hematologickou toxicitu metotrexátu (kyselina acetylsalicylová snižuje renální eliminaci metotrexátu).

Alkohol zvyšuje toxicitu ASA.

ASA naopak snižuje účinek antagonistů aldosteronu, diuretik, antihypertenziv (inhibitory ACE a antagonisté receptoru pro angiotenzin II) a urikosurik (probenecid, sulfinpyrazon).

Při současném podání antacid obsahujících soli, oxidy nebo hydroxidy magnezia, hliníku a kalcia dochází ke zvýšení renální exkrece kyseliny acetylsalicylové alkalizací moči. Při užívání antacid a kyseliny acetylsalicylové je zapotřebí dodržet časový odstup 2 hodin mezi podáním jednotlivých léčiv.

#### Kofein:

Centrálně stimulační účinek kofeinu zvyšují další psychostimulancia, inhibitory MAO, hormony štítné žlázy.

Současné podávání chinolonových chemoterapeutik (enoxacin, ciprofloxacin, norfloxacin) snižuje eliminaci kofeinu.

Plazmatické koncentrace kofeinu mohou být zvýšeny při současné léčbě stiripentolem (antiepileptikum).

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

#### Nízké dávky (do 100mg/den)

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den používají 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 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 duktus arteriosus a pulmonální hypertenze)

-renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydroanmion

matku a novorozence na konci těhotenství:

- antiagregačnímu efektu 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**

Kyselina acetylsalicylová a kofein přecházejí do mateřského mléka, a proto se nedoporučují během kojení.

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

NEO-CEPHYL nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Kyselina acetylsalicylová:

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků, s výjimkou alergických reakcí, závisí především na velikosti podané dávky ASA.

Gastrointestinální obtíže, jako tlak až bolest v epigastriu, nauzea, zvracení, okultní krvácení do GIT, zvýšená krvácivost, trombocytopenie, purpura.

V ojedinělých případech možnost krvácení do GIT a vznik vředů. Pacient musí být informován, že při objevení se černé stolice musí ihned vyhledat lékaře.

Zřídka se objevují reakce hypersensitivity (záchvaty dušnosti a kožní reakce). Byly popsány jednotlivé případy zhoršení funkce jater a ledvin, hypoglykemie, těžké kožní reakce (až exudativní erythema multiforme). Závratě a hučení v uších se mohou vyskytnout jako příznaky předávkování, zejména u starých pacientů.

Kofein : Možnost podráždění, nespavosti a bušení srdce.

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky intoxikace

Je rozdíl mezi chronickým předávkováním acetylsalicylovou kyselinou, charakterizovaným převážně poruchami CNS (salicylismus), a akutní intoxikací, při níž jsou v popředí vážné poruchy acido-basické rovnováhy.

Vedle poruch acidobasické rovnováhy a výměny elektrolytů (např. ztráta kalia), hypoglykemie, kožních vyrážek a krvácení v gastrointestinálním traktu mezi příznaky může být hyperventilace, hučení v uších, nevolnost, zvracení, poruchy zraku a sluchu, bolesti hlavy, závratě a zmatenost.

Při těžké intoxikaci může být delirium, tremor, dyspnoe, pocení, hypertermie, exsikace a koma. Při intoxikacích s fatálním koncem nastává smrt selháním dýchání.

Vysoké dávky kofeinu mohou vyvolat bolest hlavy, třes, nervozitu a podrážděnost, v těžkých případech arytmie a konvulze.

### Léčení intoxikace

Metody, používané k léčení intoxikace acetylsalicylovou kyselinou závisí na rozsahu, stadiu a klinických symptomech intoxikace. Odpovídají obvyklým postupům k snížení absorpce aktivní látky a urychlení její exkrece a ke sledování a úpravě vodní a elektrolytové rovnováhy, poruch regulace teploty a dýchání.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: kyselina acetylsalicylová, kombinace kromě psycholeptik  
ATC kód: N02BA51

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Jako salicylát, acetylsalicylová kyselina patří do skupiny kyselých nesteroidních analgetik-antiflogistik. Jako ester salicylové kyseliny má kyselina acetylsalicylová analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Základním mechanismem účinku je inhibice cyklooxygenázy a tím snížení syntézy prostanoidů prostaglandinu E<sub>2</sub>, prostaglandinu I<sub>2</sub> a tromboxanu A<sub>2</sub>.

Acetylsalicylová kyselina má výrazný a ireversibilní inhibiční účinek na agregaci trombocytů. Inhibice cyklooxygenázy v nich je velmi výrazná, protože nejsou schopny resyntetizovat tento enzym. Navíc se předpokládají pro acetylsalicylovou kyselinu i další inhibiční účinky na trombocyty.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce acetylsalicylové kyseliny je po perorálním podání rychlá a kompletní a závisí na lékové formě. Po podání pevných lékových forem s rychlým uvolněním se maximální

plasmatické hladiny (celkových salicylátů) dosahují za 0,3 - 2 h. Kyselina acetylsalicylová se přeměňuje na svůj hlavní metabolit, kyselinu salicylovou, před, během a po absorpci. Acetylová skupina acetylsalicylové kyseliny se začíná odštěpovat hydrolyticky již během prostupu gastrointestinální sliznicí, avšak hlavním místem tohoto procesu jsou játra.

Vazba na plasmatické proteiny u člověka je závislá na koncentraci. Byly nalezeny hodnoty 66-98% (salicylové kyseliny). Po podání velkých dávek acetylsalicylové kyseliny lze kyselinu salicylovou prokázat v cerebrospinální a synoviální tekutině. Acetylsalicylová kyselina prostupuje placentou a přechází do mléka. Kinetika eliminace acetylsalicylové kyseliny je silně závislá na dávce, neboť metabolismus kys.acetylsalicylové má omezenou kapacitu. Eliminační poločas kolísá mezi 2 - 3 h po nízkých dávkách až po 12 h po obvyklých analgetických dávkách.

Hlavními metabolity jsou konjugát salicylové kyseliny s glycinem (salicylurová kyselina), éterické a esterické glukuronidy salicylové kyseliny (salicylphenolglukuronid a salicylacetylglukuronid) a kys. gentisová, vznikající oxidací salicylové kyseliny a její glycinový konjugát.

Acetylsalicylová kyselina a její metabolity jsou vylučovány především ledvinami.

Kofein se rychle a zcela vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace je obecně dosaženo za několik minut až za 1 hodinu po požití. Je metabolizován v játrech a vylučován močovými cestami. Kofein je silný stimulant CNS.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

*Kyselina acetylsalicylová:*

*Akutní toxicita:* Akutní intoxikace s fatálním zakončením se může vyskytnout od jednotlivé dávky 10 g acetylsalicylové kyseliny u dospělých a od 4 g u dětí. Smrt bývá obvykle následkem dechového selhání.

Plazmatické koncentrace od 300-350  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  kyseliny salicylové mohou vyvolat toxické příznaky a koncentrace od 400-500  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  kyseliny salicylové mohou vést ke komatozním stavům až smrti.

*Chronická toxicita:* Acetylsalicylová kyselina a její metabolit salicylová kyselina mají lokálně dráždivý účinek na sliznice. Vředy, krvácení a hemoragické eroze s mikrohemoragiemi se mohou vyskytnout v závislosti na dávce v gastrointestinálním traktu i po terapeutických dávkách. Chronické užívání může proto vést k anemiím z nedostatku železa.

Bylo nalezeno v pokusech na zvířatech po akutním a chronickém podávání vysokých dávek poškození ledvin.

*Mutagenní účinek:* Acetylsalicylová kyselina byla dostatečně testována na mutagenní účinek, nebyl nalezen žádný závažný důkaz pro tento účinek.

*Karcinogenní účinek:* Studie karcinogenity u myši a potkanů nepřinesly žádný důkaz pro samostatný karcinogenní účinek acetylsalicylové kyseliny.

*Reprodukční toxicita:* Po salicylátech byly nalezeny teratogenní účinky u řady zvířecích druhů. Jsou zprávy o poruchách implantace, embryotoxických a fetotoxických účincích a o poruchách schopnosti učení u mláďat po prenatální expozici.

*Kofein:*

Kofein je rychle vstřebáván po podání ústy, maximální koncentrace v plasmě je dosaženo během 1 hodiny a poločas v plasmě je asi 3,5 hodiny. 65 - 80% podaného kofeinu je vyloučeno do moči jako 1-methyl močová kyselina a 1-methylxanthin.

## **6. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Rulík zlomocný (Belladonna; 0,004 µg MT)  
Kosatec různobarvý (Iris versicolor; 0,004 µg MT)  
Kulčiba dávivá (Nux vomica; 0,004 µg MT)  
Spigelia lékařská (Spigelia anthelmia; 0,004 µg MT)  
Jasmínovec vřezý (Gelsemium; 0,004 µg MT) - v homeopatickém ředění

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Kyselina stearová  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistr (Al fólie / bezbarvý PVC - PVDC), krabička  
Velikost balení: 20 a 60 tablet  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BOIRON  
20, rue de la Libération



69110 SAINTE-FOY-LES-LYON, FRANCIE

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

07/131/03-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

2.4.2003 / 20.7.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20.7.2011