

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Excedrinil 250 mg / 250 mg / 65 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje

Acidum acetylsalicylicum 250 mg

Paracetamolum 250 mg

Coffeinum 65 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé podlouhlé potahované tablety, z jedné strany vyraženo písmeno "E".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pro akutní léčbu bolesti hlavy a záchvatů migrény s aurou nebo bez aury.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí (od 18 let)

Bolest hlavy:

Obvyklá doporučená dávka je 1 tableta; další tableta může být podána se 4 až 6 hodinovým odstupem. V případě intenzivnější bolesti je možno podat 2 tablety. Je-li potřeba, další 2 tablety mohou být podány se 4 až 6 hodinovým odstupem.

Excedrinil je určen pro občasné užití, u bolestí hlavy nejvýše po dobu 4 dnů.

Migréna:

Užívejte 2 tablety při výskytu obtíží. Je-li potřeba, další 2 tablety mohou být podány se 4 až 6 hodinovým odstupem.

Excedrinil je určen pro občasné užití, u migrény nejvýše po dobu 3 dnů.

Jak u bolestí hlavy, tak u migrény je maximální dávka 6 tablet během 24 hodin. Bez předchozí porady s lékařem nesmí být léčivý přípravek užíván po delší dobu nebo ve vyšších dávkách.

Každou dávku zapijte sklenicí vody.

Děti a mladiství (do 18 let věku)

Bezpečnost a účinnost Excedrinilu u dětí a mladistvých nebyla hodnocena. Použití Excedrinilu u dětí a mladistvých není tudíž doporučeno (viz bod 4.4).

Starší osoby (nad 65 let)

Na základě obecných lékařských doporučení, je potřeba opatrnost při použití u starších osob, zejména u starších osob s nízkou tělesnou hmotností

Pacienti s poruchou jater a ledvin

Vliv jaterních a ledvinových onemocnění na farmakokinetiku Excedrinilu nebyl stanoven. Mechanismus působení kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu může zhoršit poškození jater či ledvin. Excedrinil je tudíž kontraindikován u pacientů se závažným jaterním či ledvinovým onemocněním (viz bod 4.3) a u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a ledvin může být používán s opatrností.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou, paracetamol, kofein nebo kteroukoliv pomocnou látku (viz bod 6.1). Pacienti, u kterých kyselina acetylsalicylová, nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léky jako diklofenak, nebo ibuprofen vyvolávají astma, kopřivku, nebo akutní rýmu.
- Akutní žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, gastrointestinální krvácení nebo perforace a u pacientů s peptickými vředy v anamnéze.
- Hemofilie nebo jiné krvácivé onemocnění
- Závažné jaterní nebo renální poškození
- Závažné srdeční poškození
- Užívání více než 15 mg methotrexátu týdně (viz bod 4.5)
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně:

- Excedrinil by neměl být užíván společně s přípravky obsahujícími kyselinu acetylsalicylovou nebo paracetamol.
- Stejně jako u jiných terapií akutní migrény, před léčbou domnělé migrény u pacientů bez předchozí diagnózy migrény a u migrény, která se projevuje atypickými příznaky, by měla být věnována pozornost vyloučení jiných potenciálně závažných neurologických potíží.
- Pacienti, kteří zvrací ve > 20% případů záchvatů migrény nebo kteří jsou upoutáni na lůžko ve >50% případů záchvatů migrény by neměli užívat Excedrinil.
- Pokud pacient nepocítí úlevu po dávce prvních 2 tablet Excedrinilu, měl by vyhledat lékařskou pomoc.
- Tento přípravek by neměl být používán u pacientů, kteří během posledních 3 měsíců měli bolesti hlavy více než 10 dní v měsíci. U těchto pacientů může být podezření na diagnózu medikací indukované bolesti hlavy (MOH) a léčba musí být přerušena. U těchto pacientů je potřeba další lékařská péče.
- Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s rizikem dehydratace (např. při zvracení, průjmu, nebo před či po velkém chirurgickém zákroku).
- Díky svým farmakodynamickým vlastnostem může Excedrinil maskovat příznaky a symptomy infekce.

Kvůli přítomnosti kyseliny acetylsalicylové:

- Excedrinil by měl být užíván opatrně u pacientů trpících dnou, sníženou funkcí ledvin či jater, dehydratací, nekontrolovanou hypertenzí, deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy a diabetem mellitem.
- Vzhledem k inhibičnímu účinku kyseliny acetylsalicylové na krevní srážlivost může Excedrinil vést ke zvýšenému sklonu ke krvácení během nebo po chirurgických zákrocích (včetně malých zákroků, např. extrakce zubů).
- Bez lékařského dohledu by Excedrinil neměl být užíván spolu s antikoagulancii, nebo jinými léky které snižují srážlivost krve (viz bod 4.5). Pacienti s poruchami hemostázy musí být pečlivě sledováni. Pozornost musí být věnována v případě metroragie nebo menoragie.
- Pokud se u pacientů užívajících Excedrinil objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, musí být léčivý přípravek okamžitě vysazen. Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Ty mají obecně závažnější důsledky v případě starších osob. Riziko gastrointestinálního krvácení může zvyšovat současný příjem alkoholu, užívání kortikosteroidů a NSAID (viz bod 4.5).

- Excedrinil může vyvolat bronchospasmus a způsobit zhoršení astmatu (takzvaná intolerance analgetik/analgetické astma) nebo jiné hypersenzitivní reakce. Rizikové faktory jsou výskyt bronchiálního astmatu, sezonní alergická rýma, nosní polypy, chronická obstrukční plicní choroba, nebo chronická infekce dýchacích cest (zejména pokud je spojená s příznaky podobnými alergické rýmě). To platí také pro pacienty vykazující alergické reakce (např. kožní reakce, svědění, kopřivka) na jiné látky. U těchto pacientů je doporučována zvláštní opatrnost (přípravenost na případ nouze).
- Excedrinil by neměl být podáván dětem a mladistvým do 18 let, kromě zvláštních případů, protože existuje možná souvislost mezi podáváním kyseliny acetylsalicylové dětem a mladistvým a Reyovým syndromem. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které ovlivňuje mozek a játra a může být smrtelné.
- Kyselina acetylsalicylová může kvůli falešně nízkým koncentracím levothyroxinu (T₄) nebo trijodthyroninu (T₃) interferovat s testy na funkci štítné žlázy (viz bod 4.5).

Kvůli přítomnosti paracetamolu:

- Excedrinil by neměl být užíván spolu s dalšími přípravky obsahujícími paracetamol.
- Excedrinil by měl být podáván opatrně pacientům se sníženou funkcí ledvin či jater nebo závislým na alkoholu
- Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšené u pacientů užívajících další potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky, které indukují jaterní mikrozomální enzymy (např. rifampicin, izoniazid, chloramfenikol, hypnotika a antiepileptika včetně fenobarbitalu, fenytoinu a karbamazepinu). Pacienti s abúzem alkoholu v anamnéze jsou zvláště ohroženi poškozením jater (viz bod 4.5).

Kvůli přítomnosti kofeinu:

- Excedrinil by měl být podáván opatrně pacientům s dnou, hypertyreózou a arytmií.
- Během užívání Excedrinilu by měl pacient omezit příjem přípravků obsahujících kofein. Nadměrný příjem kofeinu totiž může způsobit nervozitu, podrážděnost, nespavost a někdy také zrychlené bušení srdce.

4.5 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další typy interakcí

Interakce léčivého přípravku s jinými látkami, které mohou být způsobeny každou jednotlivou složkou, jsou dobře známé a není znám žádný údaj naznačující, že by mělo dojít k nějakým změnám v rámci kombinovaného použití. Mezi kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolem nejsou žádné interakce vztahující se k bezpečnosti.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

<i>Kombinace kyseliny acetylsalicylové s:</i>	<i>Možné následky:</i>
jinými nesteroidními protizánětlivými léky (NSAIDs)	Zvýšené riziko GI vředů a hemoragií díky synergickému účinku. Pokud je souběžné podávání nezbytné, může být v případě potřeby, zváženo podávání gastroprotektiv pro profylaxi poškození gastrointestinálního traktu nesteroidními protizánětlivými léky. Přesto však není současné podávání doporučováno (viz bod 4.4).
kortikosteroidy	Zvýšené riziko GI ulcerace nebo krvácení díky synergickému účinku. Může být vhodné zvážit podávání gastroprotektiv u pacientů užívajících ASA a kortikosteroidy, zvláště u starších osob. Přesto však není současné podávání doporučováno (viz bod 4.4).
orálními antikoagulancii (např. deriváty kumarinu)	ASA může zvýšit antikoagulační účinek. Mělo by být prováděno laboratorní a klinické sledování času krvácení a protrombinového času. Současné podávání není proto doporučováno (viz bod 4.4).
trombolytiky	Zvýšené riziko krvácení. Zejména by léčba ASA neměla být zahájena v prvních 24 hodinách po léčbě alteplasou u pacientů s akutní mrtvicí. Současné podávání není proto doporučováno (viz bod 4.4).

heparinem	Zvýšené riziko krvácení. Mělo by být prováděno laboratorní a klinické sledování času krvácení. Současné podávání není proto doporučováno (viz bod 4.4).
inhibitory agregace krevních destiček (tiklopidine, klopidogrel, cilostazol)	Zvýšené riziko krvácení. Mělo by být prováděno laboratorní a klinické sledování času krvácení. Současné podávání není proto doporučováno (viz bod 4.4).
selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	Mohou ovlivnit koagulaci nebo funkci krevních destiček. Při současném podávání s ASA může docházet ke zvýšenému výskytu krvácení, zejména GI krvácení. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání.
fenytoinem	ASA zvyšuje jeho hodnoty v séru; sérový fenytoin by měl být řádně sledován.
valproátem	ASA inhibuje jeho metabolismus a tak může zvýšit jeho toxicitu; hodnoty valproátu by měly být řádně sledovány.
antagonisty aldosteronu (spironolakton, kanrenoát)	ASA může snižovat jejich aktivitu díky inhibici vylučování sodíku močí; měl by být řádně sledován krevní tlak
kličkovými diuretiky (např. furosemid)	ASA může snižovat jejich aktivitu díky kompetici a inhibici prostaglandinů v moči. NSAID mohou způsobit akutní selhání ledvin, zvláště u dehydratovaných pacientů. Pokud jsou diuretika podávána současně s ASA, je nezbytné zajistit vhodnou hydrataci pacientů a sledování ledvinových funkcí a krevního tlaku, zejména na počátku léčby
antihypertenzivy (ACE-inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, blokátory kalciových kanálů)	ASA může snižovat jejich aktivitu díky kompetici a inhibici prostaglandinů v moči. Tato kombinace může vést k akutnímu selhání ledvin u starších nebo dehydratovaných pacientů. Při zahájení léčby je doporučováno řádně sledovat krevní tlak a renální funkce a pacienti by měli být řádně hydratováni. V případě současného podávání verapamilu by měl být sledován také čas krvácení.
urikosuriky (např. probenecid, sulfinpyrazon)	ASA může snižovat jejich aktivitu díky inhibici tubulární resorpce, vedoucí k vysokým plazmatickým hodnotám ASA.
methotrexátem ≤ 15 mg/týden	ASA, jako všechny NSAID, snižuje tubulární sekreci methotrexátu, zvyšuje jeho plazmatické koncentrace a tím také jeho toxicitu. U pacientů léčených vysokými dávkami methotrexátu není proto současné podávání NSAID doporučováno (viz bod 4.3). Riziko interakcí mezi methotrexátem a NSAID musí být uvažováno i u pacientů, kteří užívají nízké dávky methotrexátu, zejména u těch, kteří mají sníženou funkci ledvin. Pokud je kombinovaná léčba nutná, měl by být sledován krevní obraz a funkce jater a ledvin, a to zejména během prvních dnů léčby.
sulfonylureou a inzulinem	ASA zvyšuje jejich hypoglykemický účinek, tudíž je vhodné snížení dávkování antidiabetik, pokud jsou užívány vyšší dávky salicylátů. Je doporučována zvýšená kontrola glykémie.
alkoholem	Je zde zvýšené riziko GI krvácení; této kombinace je třeba se vyhnout

Paracetamol

<i>Kombinace paracetamolu s:</i>	<i>Možné následky:</i>
induktory jaterních enzymů nebo potenciálně hepatotoxickými látkami (např. alkohol, rifampicin, izoniazid, hypnotika a antiepileptika včetně fenobarbitalu, fenytoinu a karbamazepinu)	Zvýšená toxicita paracetamolu, která může vést k poškození jater i při jinak neškodných dávkách paracetamolu; měly by tedy být sledovány jaterní funkce (viz bod 4.4). Současné užívání není doporučeno.

chloramfenikolem	Paracetamol může zvyšovat riziko zvýšených plazmatických koncentrací chloramfenikolu. Současné užívání není doporučeno.
zidovudinem	Paracetamol může zvyšovat tendenci k rozvoji neutropenie; mělo by být prováděno hematologické sledování krve. Bez lékařského dohledu není současné užívání doporučeno.
probenecidem	Snižuje clearanci paracetamolu; při kombinovaném užívání těchto látek by měly být dávky paracetamolu sníženy. Současné užívání není doporučeno.
perorálními antikoagulancii	Opakované užívání paracetamolu po dobu více než týden zvyšuje antikoagulační účinek. Ojedinelé dávky paracetamolu nemají významný vliv.
propanthelinem nebo jinými léky, které vedou ke zpomalení žaludečního vyprazdňování	Tyto léky zpomalují vstřebávání paracetamolu; rychlá úleva od bolesti může být zpožděná a snížena
metoklopramidem nebo jinými léky, které vedou ke zrychlení žaludečního vyprazdňování	Tyto léčivé látky urychlují vstřebávání paracetamolu se zvýšením účinku a rychlým nástupem analgésie
cholestyraminem	Snižuje vstřebávání paracetamolu; pokud má být dosaženo maximálního účinku analgésie, neměl by být cholestyramin podáván v průběhu 1 hodiny po podání paracetamolu

Kofein

<i>Kombinace kofeinu s:</i>	<i>Možné následky:</i>
hypnotiky (např., benzodiazepiny, barbituráty, antihistaminika, atd.)	Současné podání může snížit hypnotický účinek, nebo působit proti antikonvulzivnímu účinku barbiturátů. Současné užívání není doporučeno. Pokud je potřeba, kombinace může být prospěšnější ráno.
lithiem	Vysazení kofeinu zvyšuje sérové lithium, protože kofein zvyšuje renální clearance lithia. Je-li tedy kofein vysazen, může být zapotřebí snížit dávky lithia. Současné užívání není proto doporučeno.
disulfiramem	Alkoholici, kteří jsou léčeni disulfiramem, musí být upozorněni, aby se vyhnuli užívání kofeinu kvůli riziku zhoršení abstinenčního syndromu. Kofein totiž vyvolává excitaci mozkových a kardiovaskulárních funkcí
sloučeninami efedrinového typu	Jejich kombinace může zvyšovat možnost závislosti. Současné užívání není doporučeno.
sympatomimetiky nebo levothyroxinem	Jejich kombinace může zesílit tachykardický účinek díky synergickým vlivům. Současné užívání není doporučeno.
theofylinem	Současné užívání může snižovat vylučování theofylinu.
antibiotiky chinolonového typu (ciprofloxacin, enoxacin, a kyselina pipemidová), terbinafin, cimetidin, fluvoxamin a perorálními kontraceptivy	Zvýšený poločas kofeinu díky inhibici řetězce jaterního cytochromu P - 450; pacienti s onemocněním jater, srdečními arytmiemi nebo latentní epilepsií, by se měli užívání kofeinu vyhnout.
nikotinem, fenytoinem a fenylpropanolaminem	Snižují poločas vylučování kofeinu.
Klozapinem	Kofein zvyšuje sérové hladiny klozapinu díky pravděpodobným interakcím jak ve farmakokinetických, tak ve farmakodynamických mechanismech. Sérové hodnoty klozapinu by měly být sledovány. Současné užívání není doporučeno.

Interakce s laboratorními testy

- Vysoké dávky ASA mohou ovlivnit výsledky mnoha klinicko-chemických laboratorních testů.
- Příjem paracetamolu může ovlivnit výsledky stanovení kyseliny močové při použití metody s kyselinou fosfowolframovou a glykémie při glukózooxidázovém testu.
- Kofein může zvrátit účinky dipyridamolu na průtok krve myokardem, tím interferovat s výsledky zmíněného testu. Je doporučováno přerušit užívání kofeinu 8 až 12 hodin před testem.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání Excedrinilu těhotnými ženami neexistují dostatečné údaje. Studie na zvířatech s kombinací kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu nebyly prováděny (viz bod 5.3).

Kyselina acetylsalicylová

Kvůli přítomnosti kyseliny acetylsalicylové v přípravku Excedrinil je jeho užívání kontraindikováno ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3), a zvýšená opatrnost by měla být věnována při užívání v prvních dvou trimestrech.

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byl hlášen zvýšený výskyt různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody. V průběhu prvního a druhého trimestru by neměla 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 mohou mít všechny inhibitory syntézy prostaglandinů následující účinek
Na plod:

- kardiopulmonální toxicitu (s předčasným uzávěrem *ductus arteriosus* a plicní hypertenzí);
- renální dysfunkci, která může vést k renálnímu selhání s *oligohydroamnionem*

Na matku a novorozence:

- ke konci těhotenství - potenciální prodloužení krvácení, protisrážlivý účinek, který se může objevit i po malých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Z těchto důvodů je kyselina acetylsalicylová kontraindikována ve třetím trimestru těhotenství.

Fertilita

Existují některé důkazy, že léčivé přípravky inhibující syntézu cyklooxygenázy / prostaglandinu mohou zhoršit ženskou plodnost narušením ovulace. Tento účinek je vratný po vysazení léčby.

Paracetamol

Epidemiologické studie prokázaly, že za normálních léčebných podmínek může být paracetamol užíván i během těhotenství. Přesto však by měl být užíván po pečlivém zvážení rizika a přínosů.

Kofein

Těhotným ženám je doporučováno snížit příjem kofeinu na minimum, protože dostupné údaje naznačují potenciální riziko vlivu kofeinu na lidský plod.

Kojení

Salicyláty, paracetamol a kofein jsou vylučovány do mateřského mléka. Díky obsahu kofeinu může být ovlivněno chování kojence (podráždění, špatný spánkový režim). Díky obsahu salicylátů mohou přicházet v úvahu nežádoucí účinky na funkci krevních destiček u dětí (mohou způsobit slabé krvácení), ačkoliv to nebylo zaznamenáno. Také existuje souvislost mezi užíváním ASA a možností rozvoje Reyova syndromu u dětí. Excedrinil proto není doporučován během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud zpozorujete nežádoucí účinky, jako jsou závratě nebo ospalost, neměl/a byste řídit ani obsluhovat stroje. Informujte o tom svého lékaře co nejdříve.

4.8 Nežádoucí účinky

Mnoho z následujících nežádoucích účinků je zcela závislých na dávkování a mohou se u jednotlivých pacientů lišit

Tabulka 1 obsahuje seznam zaznamenaných nežádoucích reakcí z 16 jednodávkových klinických studií zahrnujících 4809 subjektů léčených Excedrinilem. Tyto studie prověřovaly účinnost Excedrinilu v léčbě migrény, bolesti hlavy nebo bolesti zubů spojenou s extrakcí zubu. Nežádoucí reakce byly takové, u kterých je možnost, že se vyskytly v souvislosti s podáváním Excedrinilu a jsou seřazeny dle výskytu sestupně podle orgánových tříd dle klasifikace MedDRA.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v jednodávkových studiích s Excedrinilem pravděpodobně související s podáváním léčivého přípravku podle orgánových tříd dle klasifikace MedDRA a frekvence výskytu

Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000
Infekce a infestace			faryngitida
Poruchy metabolismu a výživy			snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	nervozita		
		nespavost	
			úzkost
			euforie
			tenze
Poruchy nervového systému	závratě		
		tremor	
		parestézie	
		bolest hlavy	
			dysgeuzie
			poruchy pozornosti
			amnézie
			abnormální koordinace
			hyperestézie
			Sinusogenní bolest hlavy
Poruchy oka			oční bolest
			poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus	
Srdeční poruchy		arytmie	
Cévní poruchy			červenání
			periferní cévní poruchy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			krvácení z nosu
			hypoventilace
			rinorea
Gastrointestinální poruchy	nausea		
	břišní diskomfort		
		sucho v ústech	
		průjem	
		zvracení	
			řihání
			flatulence

Orgánové třídy dle klasifikace MedDRA	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000
			dysfágie
			parestézie v ústech
			zvýšená sekrece slin
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hyperhidróza
			svědění
			kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			muskuloskeletální ztuhlost
			bolest šije
			bolest zad
			svalové křeče
Celkové poruchy a reakce v místě podání		únavy	
		pocit neklidu	
			asténie
			hrudní diskomfort
Vyšetření		zrychlení srdečního rytmu	

Post-marketingové zkušenosti

Nežádoucí účinky z post-marketingových spontánních hlášení byly shromážděny a pokrývají období >16 let. Post-marketingové nežádoucí účinky, které nejsou zmíněny v bodě 4.8 a byly zaznamenány v 1% a více, nebo jsou považovány za lékařsky významné, jsou shrnuty níže. Tyto údaje byly získány ze spontánních hlášení, a proto jejich frekvence výskytu nemůže být spolehlivě stanovena. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků z post-marketingových zkušeností je proto neznámá.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky z post-marketingových spontánních hlášení

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	nervozita
Poruchy nervového systému	migréna, spavost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	zarudnutí kůže, vyrážka, angioedém, erythema multiforme
Srdeční poruchy	palpitace
Cévní poruchy	hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dušnost, astma
Gastrointestinální poruchy	bolest horní části břicha, dyspepsie, bolest břicha, GI krvácení (včetně krvácení horní části GI, žaludeční krvácení, krvácení žaludečního vředu, krvácení dvanáctníkového vředu, rektální krvácení), GI vředy (včetně žaludečního vředu, dvanáctníkového vředu, vředu tlustého střeva, peptického vředu)
Hepatobiliární	selhání jater
Celkové poruchy a reakce v místě podání	malátnost, neobvyklé pocity

Nejsou dostupné informace, které by naznačovaly že rozsah a typ nežádoucích účinků je větší, nebo škála nežádoucích účinků jednotlivých složek širší, pokud je fixní kombinace užívána podle doporučení.

Zvýšené riziko krvácení může přetrvávat během 4–8 dní po podání kyseliny acetylsalicylové. Velmi vzácné je závažné krvácení (např. intracerebrální krvácení) zejména u pacientů s neléčenou hypertenzí a / nebo současným užíváním antikoagulancií. To může být v ojedinělých případech život ohrožující.

4.9 Předávkování

Spojené s kyselinou acetylsalicylovou:

Příznaky mírné intoxikace salicyláty zahrnují závratě, tinitus, ztrátu sluchu, pocení, nevolnost a zvracení, bolest hlavy a zmatenost. Mohou nastat při plazmatických koncentracích 150 až 300 mikrogramů/ml. Tyto příznaky mohou být zmírněny snížením dávky, nebo přerušением léčby.

Závažnější intoxikace nastává při koncentracích nad 300 mikrogramů/ml. Příznaky závažného předávkování zahrnují hyperventilaci, horečku, nervozitu, ketózu, respirační alkalózu a metabolickou acidózu. Deprese CNS může vést ke kómatu. Může také nastat kardiovaskulární kolaps a respirační selhání.

Léčba závažného předávkování

Pacienti musí být dopraveni do nemocnice a musí být neprodleně kontaktováno Toxikologické informační středisko.

Pokud je podezření, že pacient během poslední hodiny užil více než 120 mg/kg salicylátů, podá se perorálně opakovaně dávka aktivního uhlí.

Plazmatické koncentrace by měly být měřeny u pacientů, kteří požili více než 120 mg/kg, třebaže závažnost otravy nemůže být stanovena pouze na jejich podkladě. Rovněž se musí vzít v úvahu klinické a biochemické aspekty.

Při plazmatických koncentracích přesahujících 500 mikrogramů/ml (350 mikrogramů/ml u dětí mladších 5 let) je v odstranění salicylátu z plazmy účinné intravenózní podání hydrogenuhličitanu sodného.

Hemodialýza nebo hemoperfuze jsou metody volby v případech, kdy jsou koncentrace salicylátů v plazmě vyšší než 700 mikrogramů/ml, nebo nižší u dětí a starších osob, nebo pokud nastala závažná metabolická acidóza.

Spojené s paracetamolem:

Předávkování (>10 g celkem u dospělých nebo >150 mg/kg v jedné dávce) může vyvolat jaterní cytolýzu, která může vést k celkové a nevratné nekróze (selhání jater, metabolická acidóza, selhání ledvin) a posléze ke kómatu a případně i smrti. Méně často se může rozvinout renální tubulární nekróza.

Časné příznaky předávkování (velmi často nauzea, zvracení, nechutenství, bledost, letargie a pocení) se obvykle projeví v prvních 24 hodinách.

Bolest břicha může být první známkou poškození jater. Není obvykle patrná prvních 24 až 48 hodin a může se projevit až 4 až 6 dnů po užití.

Zvýšené riziko je u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky indukující enzymy, jako jsou karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin a třezalka, nebo u pacientů, kteří v minulosti užívali nadměrně alkohol, nebo trpí malnutricí.

Léčba předávkování:

Pokud je podezření, že pacient během poslední hodiny užil více než 150 mg/kg paracetamolu, podá se perorálně opakovaná dávka aktivního uhlí. Pokud však má být perorálně podán acetylcystein nebo methionin, mělo by být aktivní uhlí co nejvíce odstraněno ze žaludku, aby se zabránilo snížení vstřebávání antidota.

Antidota

N-acetylcystein by měl být podán intravenózně, nebo perorálně, co nejdříve po užití. Nejúčinnější je to během prvních 8 hodin po předávkování. Účinek antidota poté postupně klesá. Nicméně bylo prokázáno, že prospěšnost léčby přetrvává až 24 hodin a později po užití.

Methionin je nejúčinnější v prvních 10 hodinách po užití nadměrné dávky paracetamolu. Poškození jater je častější a závažnější, pokud léčba methioninem začne více než po 10 hodinách od užití.

Perorální vstřebávání může být sníženo zvracením nebo aktivním uhlím.

Spojené s kofeinem:

Běžné příznaky zahrnují úzkost, nervozitu, neklid, nespavost, excitaci, svalové záškuby, zmatenost a křeče. U vysokých dávek kofeinu se může také vyskytnout hyperglykémie. Srdeční příznaky zahrnují tachykardii a srdeční arytmií. Příznaky jsou zmírněny snížením, nebo přerušením užívání kofeinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika; kyselina acetylsalicylová a její deriváty
ATC kód: N02B A51

Kyselina acetylsalicylová má analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky, zejména díky inhibici biosyntézy prostaglandinů a thromboxanů z arachidonové kyseliny nevratnou acetylací cyklooxygenáz (COX).

Paracetamol má analgetické a antipyretické účinky, ale na rozdíl od kyseliny acetylsalicylové neinhibuje srážlivost krve.

Přídavek kofeinu zvyšuje antinocicepční účinek kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu.

Studie migrény

Účinnost tablet Excedrinilu u léčby akutních záchvatů migrény byl srovnáván ve 3 jednodávkových, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a ve 2 jednodávkových, dvojitě zaslepených, placebem a léčivou látkou kontrolovaných studiích, jedna versus ibuprofen 400 mg a druhá versus sumatriptan 50 mg.

Účinnost Excedrinilu byla celkově prokázána při úlevě od příznaků migrény jako je bolest hlavy, nauzea a citlivost na světlo a zvuky

Studie bolesti hlavy

Účinnost tablet Excedrinilu byla zkoumána ve 4 nezávislých, multicentrických, dvojitě zaslepených, paracetamolem 1000 mg a placebem kontrolovaných zkřížených studiích v léčbě epizodních bolestí hlavy tenzního typu. Ve všech těchto studiích byl Excedrinil prokázán konzistentně superiorní vůči placebu a aktivním komparátorům (monosubstancím) s ohledem na všechny sledované účinky na intenzitu bolesti a úlevu od bolesti během doby sledování.

Další multicentrická, dvojitě zaslepená klinická zkouška srovnávala počátek nástupu analgésie u Excedrinilu, placebo a ibuprofenu 400 mg. V této studii zaznamenaly subjekty léčené Excedrinilem významně větší úlevu od bolesti než placebem léčené subjekty od 15. minuty po dobu 4 hodin. Tento závěr byl patrný jak u úlevy od bolesti, tak sledovaných endpointů studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina acetylsalicylová

Vstřebávání acetylsalicylové kyseliny po perorálním podání je rychlé a úplné. Je převážně hydrolyzována na salicylát v gastrointestinálním traktu, játrech a krvi a je dále metabolizována zejména v játrech.

Paracetamol

Po perorálním podání je paracetamol rychle vstřebáván z gastrointestinálního traktu s vrcholem plazmatické hladiny za přibližně 30 minut až 2 hodiny po podání. Je metabolizován v játrech a vylučován v moči hlavně jako glukuronové a sulfátové konjugáty. Méně než 5% je vyloučeno beze změny jako paracetamol. Plazmatický poločas se pohybuje od 1 do 4 hodin. Vazba na plazmatické proteiny je v terapeutických dávkách zanedbatelná, ale vzrůstá s rostoucí koncentrací.

Minoritní hydroxylované metabolity, které obvykle vznikají ve velmi malých množstvích v játrech prostřednictvím oxidáz se smíšenou funkcí, a které jsou obvykle detoxikovány konjugací s jaterním glutathionem, se mohou hromadit po předávkování paracetamolem a způsobit poškození jater.

Kofein

Po perorálním podání je kofein zcela a rychle vstřebáván s vrcholem plazmatické hladiny mezi 5 a 90 minutami po podání nalačno. Nic nenasvědčuje presystémovému metabolismu. Vylučování je u dospělých téměř úplně zprostředkováno jaterním metabolismem.

U dospělých nastávají výrazné rozdíly v rychlosti vylučování. Průměrný plazmatický poločas je 4,9 hodin v rozsahu 1,9 – 12,2 hodin. Kofein je distribuován do všech tělesných tekutin. Průměrná vazba na proteiny je 35%.

Kofein je metabolizován téměř úplně oxidací, demethylací a acetylací a vylučován močí. Hlavními metabolity jsou 1-methylxanthin, 7-methylxanthin, 1,7-dimethylxanthin (paraxanthin). Minoritní metabolity zahrnují kyselinu 1-methylmočovou a 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AMFU).

Kombinace

V kombinaci 3 léčivých látek je množství jednotlivých složek v přípravku nízké. Proto nedochází k saturaci eliminačních procesů a následnému riziku prodloužení poločasů a toxicity.

Farmakokinetické údaje pro fixní kombinaci kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu jsou ve shodě s farmakokinetickými profily stanovenými buď pro každou složku zvlášť, a nebo pro kombinaci každého analgetika s kofeinem.

Nejsou známy ani kritické lékové interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou, paracetamolem a kofeinem ani zvýšené riziko interakcí s jinými léčivými přípravky během jejich kombinovaného užití. Závěry s ohledem na farmakokinetiku Excedrinilu byly podle očekávání a žádné interakce mezi 3 účinnými složkami nebyly pozorovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bylo zjištěno, že salicyláty mají v dávkách toxických pro matku teratogenní účinky u řady zvířecích druhů (např. srdeční a kosterní malformace, rozštěpy). Byly zaznamenány poruchy implantace, embryotoxické a fetotoxické účinky a poruchy učení u potomků vystavených prenatalnímu působení.

Při vysokých dávkách, které způsobovaly mateřskou toxicitu, vykazoval také kofein teratogenní účinky ve zvířecích studiích.

Nejsou žádné další předklinické údaje, kromě informací zahrnutých v dalších příslušných bodech SPC. Viz také body 4.3 a 4.6 pro informace pro použití u lidí a užívání během těhotenství a kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

částečně substituovaná hyprolóza,
mikrokrystalická celulóza (E460),
kyselina stearová.

Potahová vrstva:

hypromelóza (E464),
oxid titaničitý (E171),
propylenglykol,
kyselina benzoová (E210),
karnaubský vosk (E903).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bezpečnostní bílý neprůhledný nebo průhledný blistr složený z PVC/PCTFE/PVC a lakované Al fólie.

Velikost balení: 10, 16, 20 a 32 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/643/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.9.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.9.2011