

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ALNAGON neo
380 mg/20 mg/80 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 380 mg kyseliny acetylsalicylovej, 20 mg hemihydrátu kodeíniu-fosfátu a 80 mg kofeínu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna tableta obsahuje 0,0480 g laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ALNAGON neo je indikovaný pacientom starším ako 16 rokov pri liečbe akútnej bolesti strednej intenzity, keď iné analgetiká, ako sú paracetamol, kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén samotné, neposkytujú dostatočnú úľavu od bolesti, napr. bolesti hlavy, poranenia kĺbov a svalov, bolesti zubov, začínajúce bolesti pri onkologických ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie je vždy individuálne v závislosti od charakteru, intenzity a frekvencie bolesti.

Dospelí a dospievajúci nad 16 rokov

Obvykle sa podáva dospelým a dospievajúcim nad 16 rokov pri bolesti 1 – 2 tablety v jednorazovej dávke. Potom podľa potreby niekoľkokrát denne – v intervale 4 – 8 hodín. Maximálna odporúčaná denná dávka je 6 tabliet v priebehu 24 hodín.

Dĺžka liečby by nemala trvať viac ako 3 dni a v prípade, že nedôjde k dostatočnej úľave od bolesti, je potrebné pacientov poučiť, aby sa poradili s lekárom.

Pediatrická populácia

Liek nie je určený pre deti mladšie ako 16 rokov.

Pacienti s renálnou insuficienciou a starší pacienti

U pacientov s renálnou insuficienciou a u starších pacientov je potrebné dávkovanie individuálne upraviť.

Spôsob podávania

Tablety prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie lieku počas jedla alebo bezprostredne po ňom znižuje incidencia žalúdočných ťažkostí.

4.3 Kontraindikácie

Liek je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivenosťou na liečivá alebo iné salicyláty, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u pacientov s astmou v anamnéze v súvislosti s podávaním salicylátov alebo NSAID,
- u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov. Existuje riziko Reyovho syndrómu, keď kyselinu acetylsalicylovú užívajú deti,
- pri poranení hlavy alebo stavov, keď je zvýšený vnútrolebečný tlak,
- u pacientov s preexistujúcou mastocytózou, použitie kyseliny acetylsalicylovej môže vyvolať závažné alergické reakcie (vrátane obehového šoku s návalmi tepla, hypotenziou, tachykardiou a vracaním),
- pri závažnom srdcovom zlyhaní,
- u pacientov s aktívnym peptickým vredom,
- pri akútnej respiračnej depresii, respiračnej insuficiencii, bronchiálnej astme alebo počas astmatického záchvatu, chronického obštrukčného ochorenia pľúc, najmä v pokročilých štádiách so zníženou expektoráciou,
- pri intoxikácii alkoholom,
- pri paralytickom ileu alebo riziku paralytického ilea,
- pri akútnom hnačkovom ochorení, ako je napríklad pseudomembranózna kolitída alebo hnačka spôsobená otravou,
- pri krvácajúcich stavoch nekonzumpčného charakteru a pri chirurgických výkonoch spojených s masívnejším krvácaním,
- pri závažnej pečenej insuficiencii,
- pri závažnej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu < 30 ml/min),
- v 3. trimestri gravidity alebo počas pôrodu a dojčenia (riziko respiračnej depresie a následného úmrtia) (pozri časť 4.6),
- v kombinácii s metotrexátom pri dávke 15 mg týždenne a vyššej (pozri časť 4.5),
- u všetkých pediatrických pacientov (od 0 – 18 rokov), ktorí podstúpili tonzilektómiu a/alebo adenoidektómiu kvôli syndrómu obštrukčného spánkového apnoe pre zvýšené riziko rozvoja závažných a život ohrozujúcich nepriaznivých reakcií (pozri časť 4.4),
- u pacientov, ktorí majú ultra-rýchly CYP2D6 metabolizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri bežnom dávkovaní je incidencia nežiaducich účinkov s výnimkou alergických reakcií nízka. Nežiaduce účinky súvisia bezprostredne s mechanizmom pôsobenia. Riziko sa zvyšuje u pacientov s renálnym, hepatálnym, kardiálnym poškodením, a u pacientov s vredovou chorobou.

Kyselina acetylsalicylová

ALNAGON neo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s precitlivenosťou na iné analgetiká, protizápalové lieky, antireumatiká alebo akékoľvek iné alergény (pozri časť 4.3).

Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a navodiť astmatické záchvaty alebo iné reakcie precitlivenosti (napr. Quinckeho edém, urtikáriu). Rizikovými faktormi sú prítomnosť astmy, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické respiračné ochorenie. Toto tiež platí pre pacientov, u ktorých sa objavila alergická reakcia (napr. kožné reakcie, svrbenie alebo urtikária) po iných liečivách.

Lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej sa nemajú používať bez konzultácie s lekárom u detí a dospievajúcich s vírusovými ochoreniami s prítomnosťou horúčky alebo bez horúčky. Pri podávaní deťom existuje možná súvislosť medzi kyselinou acetylsalicylovou a Reyovym syndrómom. -Z tohto dôvodu sa kyselina acetylsalicylová nesmie podávať deťom a dospievajúcim do 16 rokov.

ALNAGON neo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s chronickými alebo rekurentnými ochoreniami peptického vredu, s anamnézou žalúdočného alebo dvanástnikového vredu, hemoragických epizód alebo pacientov liečených antikoagulanciami (pozri časť 4.5).

Kyselina acetylsalicylová sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek alebo pečene (pri závažnom poškodení je kontraindikovaná) alebo u dehydratovaných pacientov, pretože použitie NSAID môže mať za následok zhoršenie renálnej funkcie. Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo so zníženým kardiovaskulárnym obehom (napríklad renálne cievne ochorenie, kongestívne srdcové zlyhanie, strata objemu, závažná chirurgia, sepsa alebo ťažké krvácanie): kyselina acetylsalicylová môže zvýšiť riziko renálnej dysfunkcie a akútneho zlyhania obličiek. Existuje zvýšené riziko krvácania a predĺženie času krvácania, a to najmä počas alebo po chirurgickom zákroku (dokonca aj pri menších zákrokoch, napríklad pri extrakcii zubov). Pred chirurgickým zákrokom používajte opatrne, aj v prípade extrakcie zubov. Môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby.

V súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej sa zriedkavo zaznamenali závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). ALNAGON neo sa musí vysadiť pri prvom prejave kožnej vyrážky, lézií na slizniciach alebo inom prejave hypersenzitivity.

Starší pacienti sú obzvlášť náchylní na nežiaduce účinky NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, najmä na gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). Ak je vyžadovaná dlhodobá liečba, pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní.

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy sa musí tento liek podávať pod prísny lekárskym dohľadom kvôli riziku hemolýzy (pozri časť 4.8).

Lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej (ASA) nie je vhodné podávať pacientom s dnou, pretože spomaľujú vylučovanie kyseliny močovej a urikozurík.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe levotyroxínom a salicylátmi (pozri časť 4.5).

Pitie alkoholu pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Preto musia byť pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú opatrní, pokiaľ ide o pitie alkoholu (pozri časť 4.5)

U pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane ASA a LAS (kyseliny lyzín acetylsalicylovej) existuje zvýšené riziko ťažkých komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.5).

Kodeín

Po podaní vyšších dávok môže dôjsť k zníženiu tlaku krvi pôsobením kodeínu u pacientov s hypovolémiou.

Kodeín môže vyvolať pľúcny edém u pacientov s respiračnými ochoreniami. Kodeín sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchami respiračných funkcií a astmou.

Opatrnosť je potrebná u starších a oslabených pacientov, u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, hypotenziou, hypotyreózou, adrenokortikálnou insuficienciou, alkoholizmom, deliriom tremens, ochoreniami alebo operáciou žľazových ciest, pankreatitídou, obštrukčnými alebo zápalovými črevnými poruchami, chronickou obštipáciou, akútnou brušnou príhodou, uretrálnou stenózou, myasténiou gravis, hypertrofiou prostaty, glaukómom, arytmiou, u pacientov s konvulzívnymi poruchami alebo poruchami vedomia v prípade šoku a u pacientov užívajúcich inhibitory MAO alebo látky tlmiace CNS (pozri časť 4.5).

Opatrnosť počas gravidity (1. a 2. trimester) pozri časť 4.6.

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania so sedatívami alebo im podobnými liekmi

Súbežné užívanie ALNAGONU neo a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby.

Ak sa prijme rozhodnutie predpísať ALNAGON neo súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať, pokiaľ ide o prejavy a príznaky útlmu a respiračnej depresie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby o týchto symptómoch vedeli (pozri časť 4.5).

Riziko spojené so súbežným používaním opioidov a alkoholu

Súbežné používanie opioidov, vrátane kodeínu, s alkoholom môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Súbežné používanie s alkoholom sa neodporúča (pozri časť 4.5)

CYP2D6 metabolizmus

Kodeín je pečeňovým enzýmom CYP2D6 metabolizovaný na morfín, jeho aktívny metabolit. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo ho nemá vôbec, požadovaný analgetický účinok sa nedosiahne. Odhady naznačujú, že tento nedostatok CYP2D6 má až 7 % populácie bielej (kaukazskej) rasy. Ak však má pacient nadmerný či ultra-rýchly CYP2D6 metabolizmus, má tiež zvýšené riziko rozvoja nežiaducich účinkov opiátovej toxicity aj pri bežne predpisovaných dávkach. U týchto pacientov dochádza k rýchlej premene kodeínu na morfín, čo vedie k vyšším než očakávaným hladinám morfínu v sére.

Medzi zvyčajné príznaky opiátovej toxicity patria zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, malé zreničky, nauzea, vracanie, zápcha a nechutenstvo. V závažných prípadoch tu môžu patriť príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a veľmi zriedkavo aj smrteľné.

Odhady prevalencie ultra-rýchleho metabolizmu v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

| Populácie | Prevalencia % |
|-------------------|----------------|
| Africká/Etiópska | 29 % |
| Afroamerická | 3,4 % až 6,5 % |
| Ázijská | 1,2 % až 2 % |
| Biela (Kaukazská) | 3,6 % až 6,5 % |
| Grécka | 6.0 % |
| Maďarská | 1,9 % |
| Severoeurópska | 1 % – 2 % |

Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre existujú informácie o tom, že podanie kodeínu deťom po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii z dôvodu obštrukčného spánkového apnoe viedlo k zriedkavým avšak život ohrozujúcim nežiaducim príhodám vrátane úmrtia (pozri tiež časť 4.3). Všetkým deťom boli podané dávky kodeínu,

ktoré boli v rámci správneho dávkovacieho rozmedzia; existujú však dôkazy o tom, že tieto deti metabolizovali kodeín na morfin buď ultra-rýchlo alebo nadmerne.

Deti s poruchou funkcie dýchania

Použitie kodeínu sa neodporúča u detí, u ktorých môže byť porucha funkcie dýchania vrátane neurosvalových ochorení, závažných ochorení srdca či dýchacieho systému, infekcií horných dýchacích ciest či pľúc, mnohopočetných poranení alebo rozsiahlych chirurgických zákrokov. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky morfinovej toxicity.

Kodeín sa neodporúča u pacientov do 18 rokov s rizikovými faktormi, ktoré môžu zvýšiť ich citlivosť na tlmivé účinky kodeínu na dýchanie. Rizikové faktory zahŕňajú stavy spojené s hypoventiláciou, ako je obštrukčné spánkové apnoe, obezita a ochorenie pľúc.

Opakované používanie opioidných analgetík je spojené s vývojom psychickej a fyzickej závislosti a tolerancie. Kodeín sa preto neodporúča používať dlhodobo. Taktiež je možná krížová tolerancia medzi ostatnými opioidmi. Boli hlásené prípady zneužívania drog s kodeínom vrátane prípadov u detí a dospievajúcich. Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní deťom, dospievajúcim, mladistvým a pacientom s anamnézou závislosti od drog alebo intoxikáciou alkoholom. ALNAGON neo môže byť vyhľadávaný a zneužívaný ľuďmi s latentnými alebo zjavnými poruchami závislosti.

Pri náhlom ukončení liečby po dlhšom užívaní vysokých dávok analgetík, ktoré nebolo v súlade s odporúčaním, sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy, únava, bolesti svalov, nervozita a vegetatívne príznaky. Tieto príznaky odznejú v priebehu niekoľkých dní po ukončení liečby. Dovtedy sa analgetiká nesmú znova užívať a liek sa nesmie opätovne podávať bez konzultácie s lekárom.

Kodeín spôsobuje uvoľňovanie histamínu, ktoré môže byť čiastočne zodpovedné za reakcie, ako je urtikária, pruritus, hypotenzia a návaly horúčavy.

Kofeín

Pri užívaní tohto lieku je potrebné vyhnúť sa nadmernému príjmu kofeínu (napr. káva, čaj a niektoré konzervované nápoje). Kofeín môže mať negatívny vplyv na spánok a úzkostné stavy.

Neužívajte kofeín a iné stimulanty. Tieto môžu zhoršiť príznaky hypertyroidizmu, ako je rýchly srdcový tep, nervozita a problémy so zaostrovaním.

Upozornenie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Metotrexát

Kyselina acetylsalicylová (ASA) inhibuje tubulárnu sekréciu metotrexátu. Súbežné užívanie ASA a metotrexátu v dávkach 15 mg týždenne a vyšších je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri užívaní metotrexátu v dávkach menších ako 15 mg týždenne je odporúčaná zvýšená opatrnosť.

Lieky spojené s rizikom krvácania

U týchto liekov existuje zvýšené riziko krvácania kvôli potenciálnemu aditívnemu účinku. Pri súbežnom podávaní liekov spojených s rizikom krvácania je potrebná opatrnosť.

Nikorandil

U pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane ASA a LAS existuje zvýšené riziko ťažkých komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá (napr. warfarín)

Liek zvyšuje riziko krvácania u pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá tým, že zvyšuje podiel voľného liečiva jeho vytiesnením z väzby na proteíny. Rovnakým mechanizmom zvyšuje účinok perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie sa neodporúča. Ak je súbežné použitie nevyhnutné, je potrebná kontrola krvnej zrážanlivosti.

Antiagregačné látky (napr. tiklopidín, klopidogrel a dipyridamol)

Synergický účinok, zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania. Súbežné použitie sa neodporúča. Ak je súbežné použitie nevyhnutné, je potrebná kontrola krvnej zrážanlivosti.

Antidiabetiká, napr. deriváty sulfonylurey

Salicyláty môžu zvýšiť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylurey.

Pri použití vysokých dávok salicylátov tak môže byť vhodné isté zníženie dávkovania antidiabetík. Odporúčajú sa zvýšené kontroly hladiny glukózy v krvi.

Metamizol

Metamizol môže pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa musí táto kombinácia liečiv používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej kvôli kardioprotekcii.

Levotyroxín

Salicyláty, najmä v dávkach vyšších ako 2,0 g/deň, môžu inhibovať väzbu hormónov štítnej žľazy na proteínové nosiče, čo môže spôsobiť počiatočné prechodné zvýšenie voľných hormónov štítnej žľazy a následný pokles celkovej hladiny hormónov štítnej žľazy. Hladinu hormónov štítnej žľazy je potrebné monitorovať (pozri časť 4.4).

Acetazolamid

Pri súbežnom používaní salicylátov s acetazolamidom sa odporúča opatrnosť kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy.

Iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID)

Súbežné podávanie iných liečiv zo skupiny nesteroidových antiflogistík zvyšuje riziko negatívneho vplyvu na sliznicu gastrointestinálneho traktu v dôsledku inhibície syntézy cytoprotektívnych prostaglandínov a vplyvom na hemostázu. Súbežné použitie sa neodporúča.

Ibuprofén

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podávajú súbežne. Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu znamenajú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Pentoxifylín

Súbežne užitá liečivá kyselina acetylsalicylová a pentoxifylín môžu mať potenciálne aditívny účinok a je potrebná opatrnosť kvôli zvýšenému riziku krvácania.

Systémové glukokortikosteroidy (okrem hydrokortizónu používaného ako substitučná liečba pri Addisonovej chorobe)

Súbežné podanie s glukokortikosteroidmi zvyšuje riziko krvácania z gastrointestinálneho traktu.

Pri súbežnom podávaní s glukokortikosteroidmi boli pozorované znížené koncentrácie salicylátov v krvi. Po ukončení liečby tiež existuje riziko predávkovania salicylátmi kvôli zvýšeniu ich eliminácie pôsobením kortikosteroidov. Preto má byť táto kombinácia používaná s opatrnosťou.

Diuretiká a antihypertenzíva

ASA a iné protizápalové analgetiká môžu znižovať antihypertenzívne účinky diuretík a iných antihypertenzívnych liekov. Je potrebné monitorovať krvný tlak. Rovnako ako pri iných nesteroidových antiflogistikách (NSAID), súbežné podávanie ACE-inhibítorov, antagonistov receptora pre angiotenzín II a blokátorov kalciového kanála s vysokou dávkou kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje riziko akútnej renálnej insuficiencie. Kombinácia nesteroidových antiflogistik môže u pacientov, ktorí zároveň užívajú diuretiká, zapríčiniť akútne zlyhanie obličiek v dôsledku inhibície medulárnej syntézy vazodilatačných prostaglandínov, spojenej s redukciou prietoku krvi obličkou.

Kľúčové diuretiká: riziko akútneho zlyhania obličiek spôsobené zníženou glomerulárnou filtráciou v dôsledku zníženej syntézy renálnych prostaglandínov.

Na začiatku liečby sa odporúča hydratovanie pacienta a sledovanie renálnej funkcie. V prípade súbežného užívania s verapamilom je možné zvýšené riziko krvácania. Je teda potrebné monitorovať príznaky krvácania a byť opatrný pri súbežnej liečbe.

Fenytoín

Salicyláty znižujú väzbovosť fenytoínu na plazmatický albumín. Môže to viesť k poklesu celkových hladín fenytoínu v plazme, no k zvýšeniu frakcie voľného fenytoínu. Koncentrácia neviazaného liečiva a tým aj terapeutický účinok sa však nejavia ako významne pozmenené. Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia.

Lítium, digoxín

Kyselina acetylsalicylová môže znížiť vylučovanie digoxínu a lítia obličkami, čoho následkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie. Na začiatku a konci liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča sledovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Valproát

Pri súbežnom podávaní salicylátov a kyseliny valproovej môže dôjsť k zníženiu väzbovosti kyseliny valproovej na proteíny a k inhibícii jej metabolizmu, čo má za následok zvýšenú sérovú hladinu celkovej aj voľnej kyseliny valproovej. Môže byť potrebná úprava dávky.

Cyklosporín a takrolimus

Súbežné užívanie nesteroidových antiflogistik a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. Pri súbežnom užívaní týchto liečiv a kyseliny acetylsalicylovej sa má monitorovať funkcia obličiek.

Sulfónamidy

ASA zvyšuje nežiaduce účinky sulfónamidov a kombinovaných liekov s obsahom sulfónamidov.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu spôsobené synergickým účinkom pri súbežnom užívaní SSRI.

Urikozuriká, napr. probenecid

Salicyláty majú opačný účinok ako probenecid t. j. znižujú urikozurický účinok probenecidu. Ich kombinácia sa preto neodporúča.

Vakcína proti ovčím kiahňam (varicella)

Odporúča sa nepodávať pacientom salicyláty po dobu šiestich týždňov od očkovania vakcínou proti ovčím kiahňam (varicella). Po použití salicylátov počas infekcie vírusom ovčích kiahní sa vyskytli prípady Reyovho syndrómu.

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir disoproxil fumarátu a nesteroidových antiflogistík (NSAID) môže zvýšiť riziko renálneho zlyhania. Súčasné použitie sa neodporúča a ak je nevyhnutné, je potrebný monitoring obličkových funkcií.

Alkohol

Pitie alkoholu pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Preto musia byť pacienti užívatelia kyseliny acetylsalicylovej opatrní, pokiaľ ide o pitie alkoholu (pozri časť 4.4). Alkohol zvyšuje toxicitu kyseliny acetylsalicylovej.

Kodeín

CYP2D6 inhibitory

Kodeín je pravdepodobne účinný cez O-demetyláciu kodeínu na morfín prostredníctvom enzýmu CYP2D6. Táto bioaktívacia je inhibovaná určitými liekmi, napr. chinidín, terbinafín, ritonavir, metadón, niektorými antidepresívami (napr. fluoxetín, paroxetín, bupropión) a neuroleptikami. Tieto lieky na základe toho znižujú účinok kodeínu. Táto interakcia postihuje extenzívnych a ultra-rýchlych CYP2D6 metabolizátorov a nie pomalých CYP2D6 metabolizátorov, u ktorých nemusí mať samotný kodeín požadovaný účinok.

Niektoré lieky (napríklad cinakalcet, propafenón) sú CYP2D6 substrátmi a môžu tak tiež zmeniť konverziu kodeínu na morfín.

U pacientov užívajúcich silné inhibitory je potrebné sledovať zníženú odpoveď na kodeín a zvážiť použitie alternatívneho analgetika.

CYP2D6 induktory

Induktory enzýmov, ako je rifampicín, barbituráty, niektoré antiepileptiká, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), atď. môžu spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie morfínu.

Erytromycín

Súbežná aplikácia erytromycínu s kodeínom môže vyvolať prechodný extrapyramídový syndróm.

Inhibitory MAO

Súbežné užívanie inhibítorov MAO alebo tricyklických antidepresív s kodeínom môže zvýšiť účinok antidepresív alebo kodeínu. Súbežné užívanie anticholinergík a kodeínu môže spôsobiť paralytický ileus. Užívanie MAOI s petidínom bolo spojené s ťažkou CNS excitáciou alebo depresiou (vrátane hypertenzie alebo hypotenzie). Hoci to nie je zdokumentované s kodeínom, je možné, že sa môže vyskytnúť podobná interakcia, a preto je potrebné vyhnúť sa užívaniu kodeínu počas užívania MAOI a 2 týždne po ukončení liečby MAOI.

Tymoleptiká, fyzostigmín a neostigmín

Analgetický účinok kodeínu zvyšujú tymoleptiká, fyzostigmín a neostigmín. Znižujú ho naloxón, nalorfín a pentazocín.

Metadón

Riziko synergického účinku. Kodeín a metadón zvyšujú sedáciu. Metadón môže tiež znížiť účinnosť kodeínu. Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť.

Analgetiká-antipyretiká

Kodeín potencuje analgetický účinok analgetík-antipyretík vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Centrálne tlmivo pôsobiace látky (napr. glutetimid)

Kombináciou kodeínu s inými centrálnymi tlmivými pôsobiacimi látkami sa môže potencovať sedácia a depresia dychu. Okrem aditívneho sedatívneho účinku je glutetimid induktor CYP2D6 a môže tak zvýšiť konverziu kodeínu na morfín.

Barbituráty, anxiolytiká a hypnotiká

Kodeín môže potencovať účinky týchto liekov. Súbežné užívanie trankvilizérov alebo sedatív môže zvýšiť potenciálne účinky kodeínu na respiračnú depresiu.

Anestetiká

Súbežné podávanie kodeínu a anestetík môže spôsobiť zvýšenú depresiu CNS a/alebo respiračnú depresiu a/alebo hypotenziu.

Anticholinergické lieky

Súbežné podávanie kodeínu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeným anticholinergickým nežiaducim účinkom, ako je retencia moču a zápcha (čo môže viesť k paralytickému ileus), najmä u starších pacientov.

Antihypertenzíva

Hypotenzívne účinky antihypertenzív možno zvýšiť pri súbežnom podávaní s kodeínom, čo môže viesť k ortostatickej hypotenzii.

Expektorancia

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu kodeínu s expektoranciami, pretože kodeín môže inhibovať reflex kašľa.

Laboratórne testy

Kodeín môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej amylázy a lipázy v dôsledku potenciálu kodeínu spôsobiť spazmus Oddiho zvierača (čím sa zvyšuje tlak biliárneho traktu). Stanovenie hladín týchto enzýmov môže byť nespoľahlivé nejakú dobu potom, čo boli podané opiátové agonisty. Ak sa zvyšuje tlak v biliárnom trakte, opiáty môžu interferovať s hepatobiliárnym zobrazovaním pomocou technécia Tc 99m disofenínu. Opiáty môžu interferovať so štúdiami vyprázdňovania žalúdka, pretože spôsobujú oneskorenie vyprázdňovania žalúdka.

Benzodiazepíny a opioidy

Súbežné používanie benzodiazepínov a opioidov zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Dávkovanie a dĺžku súbežného používania benzodiazepínov a opioidov treba obmedziť (pozri časť 4.4).

Iné opioidy (čiastočné agonisty, antagonisty)

Možno predpokladať zníženú účinnosť, ak sa kodeín kombinuje s čiastočnými alebo úplnými antagonistami. Pri súbežnom podávaní kodeínu sa odporúča opatrnosť.

Kanabinoidy

Pri súbežnom užívaní sa zvyšuje riziko aditívnej sedácie a CNS depresie.

Alkohol a opioidy

Súbežné používanie alkoholu a opioidov zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Súbežné používanie s alkoholom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kofeín

Cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) je hlavný enzým zapojený do metabolizmu kofeínu u človeka. Preto sú možné potenciálne interakcie kofeínu s liečivami, ktoré sú substrátmi pre CYP1A2, inhibujú CYP1A2 alebo indukujú CYP1A2 (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, stiripentol, arteminol, nikotín a fajčenie, psoralény, SSRI ako sú fluvoxamín a paroxetín, klozapín, melatonín). Pri súčasnom užívaní je potrebná opatrnosť.

Adenozín

Účinok adenozínu je antagonizovaný kofeínom.

Barbituráty a primidón

Barbituráty zvyšujú metabolizmus kofeínu indukciou mikrozomálnych enzýmov.

Vápnik

Kofeín môže inhibovať absorpciu vápnika.

Cimetidín, ciprofloxacín, enoxacín, norfloxacín, perorálne kontraceptíva, disulfiram a mexiletín

Cimetidín, ciprofloxacín, enoxacín, norfloxacín, perorálne kontraceptíva a disulfiram spomaľujú metabolizáciu kofeínu v pečeni a potencujú jeho účinky. Rovnako aj mexiletín kompetitívnou inhibíciou redukuje elimináciu kofeínu viac ako 50 % a zvyšuje tým možnosť vzniku nežiaducich reakcií.

Xantíny

Kofeín môže znižovať klírens xantínov a tým potencovať ich farmakodynamické a toxické účinky.

Alkohol

Alkohol spomaľuje metabolizmus kofeínu a môže viesť k maskovaniu intoxikácie alkoholom. Súbežné používanie sa neodporúča.

Benzodiazepíny a iné hypnotiká

Súbežné podanie kofeínu a diazepamu znižuje koncentráciu diazepamu.

Kofeín môže pôsobiť ako antagonist benzodiazepínov a nebenzodiazepínových hypnotík. Pri súbežnom podaní je potrebná opatrnosť.

Antihypertenzíva

Kofeín môže narušiť hemodynamický účinok niektorých antihypertenzív. Súbežné podanie kofeínu a antihypertenzív sa neodporúča.

Levodopa

Kofeín môže urýchliť vstrebanie levodopy a posilniť jej terapeutický účinok.

Lítium

Kofeín má diuretický účinok a môže urýchliť klírens lítia. U pacientov konzumujúcich vysoké množstvo kofeínu môže po náhlom prerušení konzumácie dôjsť k intoxikácii lítiom. Pri súbežnom podaní je potrebná opatrnosť a je potrebné vziať do úvahy konzumované denné množstvo kofeínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kombinovaného lieku v tehotenstve. ALNAGON neo sa nemá podávať ženám v tehotenstve. Použitie ALNAGONU neo je počas tretieho trimestra tehotenstva kontraindikované (pozri časť 4.3).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (do 100 mg/deň vrátane)

V klinických štúdiách sa nízke dávky do 100 mg/deň používajú výhradne v pôrodníctve a pri špeciálnom pozorovaní javili ako bezpečné (na použitie v treťom trimestri gravidity pozri nižšie uvedené informácie).

Dávka kyseliny acetylsalicylovej nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň

S užívaním dávok kyseliny acetylsalicylovej nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň nie je dostatok klinických skúseností. Preto nižšie uvedené odporúčania týkajúce sa dávok 500 mg kyseliny acetylsalicylovej/deň a vyšších, platia aj pre toto dávkovacie rozmedzie.

Dávky kyseliny acetylsalicylovej 500 mg/deň a vyššie

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na graviditu a fetálny/embryonálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov, kardiálnych malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a s dĺžkou trvania terapie. U zvierat bolo preukázané, že podanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát a k fetálnej/embryonálnej letalite. Navyše po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám počas organogenetickej periódy, bola hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie kyseliny acetylsalicylovej spôsobiť oligohydramnión v dôsledku renálnej dysfunkcie plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, pričom väčšina z nich ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra sa nemá podávať kyselina acetylsalicylová, ak to nie je nevyhnutné.

Ak je kyselina acetylsalicylová podávaná ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť alebo v prvom a druhom trimestri gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Prenatálne monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* sa má vzážiť po expozícii kyseliny acetylsalicylovej počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba kyselinou acetylsalicylovou sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť

plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci gravidity:

- antiagregačnému účinku a potenciálnemu predĺženiu krvácania, ktoré môže vzniknúť aj po malých dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.

Preto je kyselina acetylsalicylová v dávkach vyšších ako 100 mg/deň kontraindikovaná počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3). Dávky kyseliny acetylsalicylovej do 100 mg/deň vrátane sa môžu používať len pod prísny pôrodnický dohľadom.

Kodeín

Pri použití u ľudí bolo zistené spojenie medzi malformáciami respiračného traktu a užívaním kodeínu v prvých troch mesiacoch tehotenstva.

Kodeín môže spôsobiť depresiu dychu a abstinenčný syndróm u novorodencov, ktorých matky užívali kodeín počas tretieho trimestra. Ako preventívne opatrenie je potrebné sa vyvarovať užívaniu ALNAGONU neo počas tretieho trimestra gravidity a počas pôrodu (pozri časť 4.3).

Abstinénčné príznaky boli hlásené u detí narodených matkám, ktoré pravidelne používali kodeín počas gravidity.

Kofeín

Niekoľko štúdií preukázalo možnosť zvýšeného rizika spontánneho potratu v súvislosti s užívaním vysokých dávok kofeínu (viac ako 200 – 300 mg/deň), a to najmä v kombinácii s fajčením a alkoholom alebo užívaním veľmi vysokých dávok kofeínu (viac ako 800 mg/deň) počas gravidity.

Dojčenie

Liečivá prechádzajú placentárnou bariérou a do materského mlieka.

Užitie ALNAGONU neo je počas dojčenia kontraindikované.

Kodeín

Pri normálnych terapeutických dávkach môžu byť kodeín a jeho aktívny metabolit prítomné v materskom mlieku vo veľmi nízkych dávkach a je nepravdepodobné, že by nepriaznivo ovplyvnili dojča. Ak však má pacientka ultra-rýchly CYP2D6 metabolizmus, môžu byť v materskom mlieku prítomné vyššie hladiny aktívneho metabolitu, morfinu, čo môže u dojčaťa vo veľmi zriedkavých prípadoch viesť k príznakom opiátovej toxicity, ktorá môže byť smrteľná.

Kofeín

Kofeín je vylučovaný do materského mlieka a voľne prechádza placentou do fetálneho obehu (pozri časť 5.2). U detí dojčiacich matiek, ktoré užívali kofeín, bola pozorovaná podráždenosť a ťažkosti so spaním.

Fertilita

Existujú určité dôkazy, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu ovplyvnením ovulácie spôsobiť zníženie fertility u žien. Po ukončení liečby je tento stav reverzibilný.

Kodeín

Údaje o vplyve kodeínu na ľudskú fertilitu nie sú dostupné.

V predklinických štúdiách bola po opakovanom podávaní kodeínu pozorovaná testikulárna degenerácia u samcov potkanov pri expozíciách predstavujúcich najmenej 20-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre dospelých, vypočítané na základe mg/m².

Pri dlhodobom užívaní kodeínu boli hlásené znížené libido a potencia.

Kofeín

Vysoká hladina kofeínu (nad 500 mg denne) môže oddialiť otehotnenie fertílých žien.

Toto by mali brať do úvahy páry plánujúce tehotenstvo.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek môže nepriaznivo ovplyvniť činnosť vyžadujúcu zvýšenú pozornosť, koordináciu pohybov a rýchle rozhodovanie (napr. vedenie vozidiel, obsluhu strojov, práce vo výškach). Táto činnosť sa smie vykonávať len na základe výslovného súhlasu lekára.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcich tabuľkách sú zhrnuté nežiaduce účinky liečiv ALNAGONU neo rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až

< 1/10), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

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

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Frekvencia výskytu | Nežiaduci účinok |
|---|---------------------------|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | neznáme | trombocytopénia, hemolytická anémia u pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (pozri časť 4.4), pancytopénia, bicytopénia, aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, agranulocytóza, neutropénia, leukopénia |
| Poruchy imunitného systému** | zriedkavé | anafylaktická/anafylaktoidná reakcia** |
| Poruchy nervového systému | neznáme | intrakraniálne krvácanie, ktoré môže byť fatálne, najmä u starších ľudí |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | neznáme | Kounisov syndróm v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou kvôli prítomnosti kyseliny acetylsalicylovej |
| Poruchy ciev | neznáme | hemorágia (môže byť fatálna), vaskulitída vrátane Henoch-Schönleinovej purpury |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | zriedkavé | bronchospazmus** |
| | neznáme | rinitída**, nekardiogénny pľúcny edém pri chronickom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu* | veľmi časté | iritácia gastrointestinálneho traktu, ezofageálna iritácia |
| | časté | brušný dyskomfort, pálenie záhy, nauzea, vracanie |
| | zriedkavé | gastrointestinálne krvácanie (okultné/zjavné), gastrointestinálny vred, perforácia gastrointestinálneho vredu a gastrointestinálne krvácanie (bez predošlých príznakov) |

| | | |
|--|-----------------|--|
| | neznáme | Poruchy hornej časti GIT: ezofagitída, erozívna duodenitída, erozívna gastritída, ezofageálna ulcerácia, perforácia. Poruchy dolnej časti GIT: vredy v tenkom čreve (jejunum, ileum) a v hrubom čreve (tračník, konečník), kolitída**** a perforácia čreva, akútna pankreatitída v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou kvôli prítomnosti kyseliny acetylsalicylovej. |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | veľmi zriedkavé | Reyov syndróm*** |
| | neznáme | poškodenie pečene, prevažne hepatocelulárne, chronická hepatitída |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva** | menej časté | urtikária** |
| | zriedkavé | angioedém** |
| | neznáme | fixný výsev, závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | zriedkavé | renálne poškodenie (najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek) |
| | neznáme | zlyhanie obličiek |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | neznáme | hematospermia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | neznáme | edém – pri vyšších (protizápalových) dávkach ASA |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zriedkavé | alanínaminotransferáza zvýšená (reverzibilne), aspartátaminotransferáza zvýšená (reverzibilne), kyselina močová zvýšená (najmä u pacientov s poruchou vylučovania kyseliny močovej), porucha acidobázickej rovnováhy (obzvlášť po užití vyšších dávok ASA) |

* Riziko ASA vyplývajúce z mechanizmu jej účinku predstavuje gastrointestinálne dráždenie, ulcerácie a krvácanie. Mechanizmus vzniku uvedených nežiaducich účinkov je komplexný, ale najdôležitejšiu úlohu zohráva kontakt liečiva so žalúdočnou sliznicou a po resorpcii aj inhibícia cyklooxygenázy. Zvýšené riziko predstavujú najmä pacienti s vredovou chorobou v anamnéze, alkoholicy a geriatrickí pacienti.

** Približne 0,3 % populácie reaguje na podanie ASA hypersenzitívnou reakciou. Tento typ reakcie sa najčastejšie vyskytuje u pacientov s už existujúcou bronchiálnou astmou, nosnými polypmi alebo s chronickou urtikáriou. Mechanizmus vzniku týchto nežiaducich účinkov nie je známy. Predpokladá sa,

že na ich vzniku sa môže podieľať zvýšená tvorba leukotriénov pri zvýšenej ponuke substrátu pre lipooxygenázovú časť metabolismu kyseliny arachidónovej po zablokovaní cyklooxygenázovej cesty.

*** U detí s vírusovým ochorením sa podaním kyseliny acetylsalicylovej (ASA) môže rozvinúť Reyov syndróm.

**** Tieto reakcie môžu alebo nemusia byť spojené s krvácaním a môžu sa vyskytnúť pri užívaní akejkoľvek dávky kyseliny acetylsalicylovej a u pacientov s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych udalostí.

Kofeín

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Frekvencia výskytu | Nežiaduci účinok |
|--|--------------------|-------------------------|
| Psychické poruchy | zriedkavé | insomnia |
| | neznáme | nepokoj* |
| Poruchy nervového systému | zriedkavé | bolesť hlavy |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | neznáme | tachykardia* |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | neznáme | žalúdočná hypersekrécia |

* Pri vyšších dávkach kofeínu

Kodeín

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Frekvencia výskytu | Nežiaduci účinok |
|--|--------------------|-------------------------|
| Psychické poruchy | neznáme | agitácia** |
| Poruchy nervového systému | časté | bolesť hlavy** |
| | menej časté | poruchy spánku** |
| | veľmi zriedkavé | euforická nálada** |
| Poruchy oka | zriedkavé | poruchy zraku |
| Poruchy ucha a labyrintu | veľmi zriedkavé | tinitus |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | časté | vracanie, zápcha |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | neznáme | biliárne spazmy |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | veľmi zriedkavé | kožná reakcia* |
| Poruchy obličiek a močových ciest | neznáme | porucha mikcie |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zriedkavé | vnútroočný tlak zvýšený |
| | veľmi zriedkavé | spomalené dýchanie** |

* Alergické kožné a iné hypersenzitívne reakcie po kodeíne sú veľmi zriedkavé.

** Po podaní kodeínu sa môže vyskytnúť cefalea, eufória, spavosť alebo excitácia, spomalenie dýchania najmä po podaní vyšších dávok.

Pri jednorazových dávkach presahujúcich 60 mg kodeín zvyšuje tonus hladkého svalstva GIT (predovšetkým čriev a žlčníka), vyvoláva zápchu a môže byť príčinou vracania a porúch mikcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Toxicita salicylátov (toxicitu môže vyvolať dávka > 100 mg/kg/deň počas 2 dní) môže vyústiť do chronického predávkovania spôsobeného liečbou a do potenciálne život ohrozujúcej akútnej intoxikácie), ktorá zahŕňa prípady úmyselného zneužitia deťmi aj náhodné predávkovanie.

Chronická otrava salicylátmi môže byť nebezpečná, najmä v prípadoch, ak sú prejavy a príznaky otravy nešpecifické. Mierna chronická intoxikácia salicylátmi alebo salicylizmus sa zvyčajne vyskytujú len po opakovanom používaní vysokých dávok. Symptómy zahŕňajú závraty, vertigo, tinitus, hluchotu, potenie, nauzeu a vracanie, bolesť hlavy a zmätenosť a možno ich zmierniť znížením dávkovania. Tinitus sa môže objaviť pri plazmatických koncentráciách od 150 do 300 mg/l. Závažnejšie nežiaduce udalosti sa prejavujú pri koncentráciách nad 300 mg/l.

Základným príznakom **akútnej intoxikácie** je závažná porucha acidobázickej rovnováhy, ktorá sa môže vekom a závažnosťou intoxikácie meniť.

U detí sa najčastejšie vyskytuje metabolická acidóza. Závažnosť otravy nemožno odhadnúť podľa aktuálnej plazmatickej koncentrácie. Absorpcia kyseliny acetylsalicylovej sa môže oneskoriť pri pomalom vyprázdňovaní žalúdka v prípade liekových foriem s uvoľňovaním v čreve, aj pri štrukturálnych abnormalitách ako je stenóza pyloru, zjazvenie vývodu žalúdka s obštrukciou a peptický vred. Liečba intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou sa odvíja od závažnosti, stupňa a klinických príznakov a je v súlade so štandardnými postupmi na liečbu otráv. Hlavnými opatreniami majú byť urýchlenie vylučovania liečiva ako aj úprava elektrolytov a acidobázickej rovnováhy. nými postupmi na liečbu otráv. Hlavnými opatreniami majú byť urýchlenie vylučovania liečiva ako aj úprava elektrolytov a acidobázickej rovnováhy.

Prejavy a príznaky/zistené nálezy vs. terapeutické opatrenia

| Prejavy a príznaky | Zistené nálezy | Terapeutické opatrenia |
|--|---|---|
| Mierna až stredne závažná intoxikácia | | Výplach žalúdka, opakované podávanie aktívneho uhlia, forsírovaná alkalická diuréza |
| Tachypnoe, hyperventilácia, respiračná alkalóza | Alkaliémia, alkalúria | Podanie tekutín a elektrolytov |
| Diaforéza | | |
| Nauzea, vracanie | | |
| Stredne závažná až závažná intoxikácia | | Výplach žalúdka, opakované podávanie aktívneho uhlia, nútená alkalická diuréza, v závažných prípadoch hemodialýza |
| Respiračná alkalóza s kompenzačnou metabolickou acidózou | Acidémia, acidúria | Podanie tekutín a elektrolytov |
| Hyperpyrexia | | Podanie tekutín a elektrolytov |
| <i>Dýchacie:</i> hyperventilácia, nekardiogénny edém pľúc, zastavenie dýchania, asfyxia | | |
| <i>Kardiovaskulárne:</i> kardiálne dysrytmie, hypotenzia až zastavenie srdca | Zmeny krvného tlaku, EKG | |
| <i>Strata tekutín a elektrolytov:</i> dehydratácia, v rozsahu od oligúrie až po renálne zlyhanie | Hypokaliémia, hyponatriémia, hypernatriémia, zmenená funkcia obličiek | Podanie tekutín a elektrolytov |
| Narušený metabolizmus glukózy, ketóza | Hyperglykémia, hypoglykémia (najmä u detí), zvýšené hladiny | |

| | | |
|---|---|--|
| | ketónov | |
| Tinnitus, hluchota | | |
| <i>Gastrointestinal:</i> krvácanie | | |
| <i>Hematologické:</i> v rozsahu od inhibície trombocytov po koagulopatiu | Predĺženie protrombínového času, hypoprotrombinémia | |
| <i>Neurologické:</i> toxická encefalopatia, CNS depresia s letargiou, v rozsahu od zmätenosti až po kómu a záchvaty kŕčov | | |

Kodeín

Predávkovanie kodeínom sa prejaví depresiou dychu, poruchou vedomia, miózou, bradykardiou a hypotenziou, retenciou moču a obštipáciou.

Účinok kodeínu môže byť inhibovaný pri manifestnej depresii dýchania pomocou opioidného antagonistu, napr. naloxón. Naloxón je kompetitívny antagonist a má krátky eliminačný polčas, preto sa u závažne intoxikovaných pacientov vyžadujú opakované dávky.

Ďalej je liečba symptomatická s kontrolou respiračných a kardiovaskulárnych funkcií.

Kofeín

Vysoké dávky kofeínu môžu vyvolať bolesť hlavy, tras, kŕče, tachykardiu, nervozitu, podráždenosť, vracanie a zvýšenú diurézu. Liečba predávkovania kofeínom je hlavne symptomatická a podporná. Kŕče môžu byť liečené intravenóznym podaním antikonvulzívnych liekov (napr. diazepam).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné analgetiká a antipyretiká, kyselina salicylová a deriváty, ATC kód: N02BA51

Mechanizmus účinku

Kyselina acetylsalicylová (ASA) inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy znižuje syntézu prostaglandínov, ktoré zvyšujú citlivosť algogénnych receptorov voči účinku bradykinínu, histamínu a iných v tkanive uvoľňovaných mediátorov. Tento mechanizmus je zodpovedný za jej analgetický účinok a priamo súvisí aj s nežiaducimi účinkami vyplývajúcimi z chýbania prostaglandínov pri fyziologických reguláciách. ASA acetyláciou blokuje cyklooxygenázu najmä v periférnych tkanivách.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podaní inhibovať účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. V jednej štúdií, keď sa jedna dávka ibuprofenu 400 mg užila v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po podaní dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), sa objavil znížený účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Avšak obmedzenia týchto údajov a neistota ohľadne extrapolácie *ex vivo* údajov na klinické situácie znamenajú, že sa ohľadom pravidelného užívania ibuprofenu nedajú urobiť žiadne jasné závery a pri občasnom užívaní ibuprofenu sa nezdá byť pravdepodobný žiadny klinicky významný účinok.

Kodeín je centrálné pôsobiace slabé analgetikum. Kodeín pôsobí prostredníctvom μ opiátových receptorov, avšak má nízku afinitu k týmto receptorom a jeho analgetický účinok je umožnený premenou na morfin. U kodeínu, najmä v kombinácii s inými analgetikami, ako je paracetamol, bol preukázaný účinok na akútnu nociceptívnu bolesť.

Dokázalo sa znížené uvoľňovanie značného počtu mediátorov vrátane acetylcholínu, noradrenalínu, dopamínu, sérotonínu a substancie P. Analgézia po kodeíne je sprostredkovaná jednak ovplyvnením percepcie bolesti a jednak modifikáciou reakcie chorého na bolesť.

Navodzuje eufóriu, sedáciu a miózu, zvyšuje tonus svalstva trupu. Útlm dýchania môže byť vyvolaný inhibíciou respiračných centier mozgového kmeňa, pričom najzávažnejšou zmenou je potlačenie odpovede na stimuláciu oxidom uhličitým. Na potlačenie kašľa stačia dávky okolo 15 mg kodeínu.

Aktiváciou chemoreceptnej zóny môže vyvolať nauzeu a vracanie.

Vyššie dávky môžu spôsobiť hypotenziu a bradykardiu. Zápcha po kodeíne vzniká zvýšením kľudového tonusu tenkého čreva a potlačením amplitúdy nepropulzívnych kontrakcií. Medzi ďalšie periférne účinky kodeínu patrí zvýšenie kontrakcie žlčníka, zníženie renálnej perfúzie s následným znížením diurézy, zníženie tonusu uretrálneho sfinkteru s následnou retenciou moču a zníženie tonusu maternice.

Kofeín disponuje širokou škálou farmakologických účinkov – stimulácia CNS, kardiostimulácia, relaxácia hladkého svalstva bronchov, zvýšenie žalúdočnej sekrécie, uvoľňovanie katecholamínov. Podľa súčasných poznatkov je základom účinku kofeínu neselektívny antagonizmus adenosínových receptorov. Okrem toho je inhibítorom fosfodiesterázy a mobilizuje Ca^{2+} z intracelulárnych rezerv. Analgetická aktivita kofeínu je výsledkom viacerých mechanizmov. Podieľa sa na nej: blokáda periférneho pronociceptívneho účinku adenosínu, aktivácia adrenergného systému, ktorý aktivuje inhibičné dráhy bolesti a stimulácia CNS. Údaje o adjuvantnom analgetickom účinku kofeínu v analgetických zmesiach nie sú jednoznačné. Vyplýva to z ťažkostí súvisiacich so subjektívnymi metódami hodnotenia bolesti v klinických podmienkach, z rôznych mechanizmov vzniku bolesti, ako aj z rozdielnosti použitých dávok kofeínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Absorpcia

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

Distribúcia

Po resorpcii sa rovnomerne distribuuje do väčšiny tkanív. Pri obvyklom dávkovaní je distribučný objem ASA 170 – 200 ml.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Esterázy v gastrointestinálnej mukóze a v pečeni hydrolyzujú ASA, ktorá do systémovej cirkulácie vstupuje ako kyselina salicylová. ASA sa dá detekovať v plazme len veľmi krátko. Viazá sa na albumín 85 – 95 %. Podiel voľného liečiva sa zvyšuje pri hypalbuminémii a v dôsledku kompetície na väzobnom mieste. Prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do mlieka.

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Existuje významná korelácia medzi plazmatickou koncentráciou salicylátu a analgéziou. Analgetický účinok sa dostavuje pri plazmatickej koncentrácii od 20 – 100 mg.l⁻¹.

Pediatrická populácia

Vytesnenie bilirubínu salicylátmi pri väzbe na plazmatické bielkoviny môže spôsobiť vznik jadrového ikteru u novorodencov.

Starší ľudia

Okrem všeobecne platných odlišností farmakokinetiky u geriatrických pacientov (znížená žalúdočná kyslosť, hypalbuminémia, zníženie aktivity biotransformačných enzýmov, zníženie renálnej exkrécie) nie sú špecifické odlišnosti vo farmakokinetike v geriatrici.

Pacienti s preexistujúcim hepatálnym, renálnym, kardiálnym poškodením

Vzhľadom na mechanizmus účinku u pacientov s preexistujúcim hepatálnym, renálnym, kardiálnym poškodením a u pacientov s vredovou chorobou sa riziko nežiaducich účinkov zvyšuje.

Kodeín

Absorpcia

Kodeín sa po perorálnej aplikácii dobre vstrebáva z tráviaceho traktu, pričom sa len veľmi malé množstvo viaže na plazmatické proteíny. Jeho polčas rozpadu je 2,5 – 4 hodiny.

Biotransformácia

Biotransformácia prebieha v pečeni. Kodeín je prevažne metabolizovaný glukuronidáciou na kodeín-6-glukuronid. Vedľajšie metabolické cesty predstavujú O-demetyláciu na morfín, N-demetyláciu na normorfín. Morfín a norkodeín sú ďalej transformované na glukurokonjugáty. Nezmenený kodeín a jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom počas 48 hod (84,4 ± 15,9 %). O-demetylácia kodeínu na morfín je katalyzovaná izoenzýmom 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6) vykazujúca genetický polymorfizmus, ktorý môže mať vplyv na účinnosť a toxicitu kodeínu. Genetický polymorfizmus (CYP2D6) vedie k ultrarýchlym, stredným alebo pomalým metabolizátorom.

Analgetický účinok nastupuje 30 – 45 minút po perorálnom podaní, pričom vrchol účinku sa dosahuje za 1 – 2 hodiny.

Antitusický účinok po kodeíne pretrváva 4 – 6 hodín po podaní.

Eliminácia

Vylučuje sa obličkami a to 5 – 15 % ako nezmenený kodeín a 10 % ako nezmenený alebo konjugovaný morfín.

Kofeín

Absorpcia

Kofeín sa z gastrointestinálneho traktu dobre vstrebáva. Biologický polčas ($t_{1/2}$) je u dospelých 2,5 – 4,5 hodiny.

Distribúcia

Kofeín sa distribuuje do všetkých telových kompartmentov. Prechádza placentárnou bariérou a do materského mlieka.

Biotransformácia

Kofeín sa extenzívne metabolizuje v pečeni hlavne demetyláciou a oxidáciou. Mnohé z metabolitov sú aktívne.

Eliminácia

Kofeín sa vylučuje hlavne obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teratogénny efekt u ľudí nebol dokumentovaný, avšak predklinické štúdie dokázali, že podanie 100 mg kodeínu.kg⁻¹ spôsobovalo poruchy osifikácie u myši, a dávky 120 mg kodeínu.kg⁻¹ zvyšovali kostnú resorpciu u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
zemiakový škrob
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC fólia, hliníková fólia s potlačou), písomná informácia pre používateľa, škatuľka.
Veľkosť balenia: 10 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, a. s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

07/0125/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. marca 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026