

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### АСЕФФЕИН

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aceffein tablets

Ацефеин таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-1652 / 29.02.08
Одобрено	12/12.02.08

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в една таблетка: Paracetamol 250 mg, Acetylsalicylic acid 250 mg, Caffeine 50 mg, Codeine phosphate hemihydrate 10 mg.

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Ацефеин представлява кръгли плоски таблетки с двустранна фасета, черта от едната страна, с диаметър 13 mm, с бял или почти бял цвят.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

За краткотрайно и симптоматично лечение на трудно повлияващи се от монотерапия болки от различен произход със слаба до средна интензивност:

- главоболие, мигрена, зъбобол;
- посттравматични и постоперативни болки;
- остри ставни и мускулни болки (включително при възпалителни и дегенеративни заболявания на опорно-двигателния апарат);
- заболявания на периферните нерви – невралгии, неврити, радикулити, плексити;
- възпалителни процеси на горните дихателни пътища, протичащи с кашлица и повишена температура.

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание.

Прилага се перорално, като дозировката се определя от лекуващия лекар.



*Възрастни и деца над 15 години:*

Обичайно се приема по 1 таблетка 3-4 пъти дневно. Максималната еднократна доза е 2 таблетки, а максималната дневна доза е 6 таблетки. Курсът на лечение е с продължителност не повече от 5-7 дни.

Таблетките се приемат по време на хранене, с течност.

*Деца под 15 години:*

Продуктът не е подходящ за деца под 15 години!

#### **4.3. Противопоказания**

- свръхчувствителност към някое от активните или помощните вещества на продукта;
- свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни продукти;
- язва на стомаха и дуоденума;
- съществуваща хеморагична диатеза;
- тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност;
- бременност и кърмене;
- деца под 15 години.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бронхиална астма. Приложението му трябва да бъде прекратено незабавно при наличие на симптоми на анафилаксия (внезапно настъпила тежка алергична реакция с кожни обриви, задух, гастроинтестинални и кардиоваскуларни оплаквания).

При по-често и продължително приемане на Aceffein е необходимо да се провежда контрол на кръвната картина и на показателите на бъбречната и чернодробната функция. Необходимо е и наблюдение на пациентите с оглед поява на окултни кръвоизливи от стомашно-чревния тракт.

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, с гастродуоденити, исхемична болест на сърцето, хипертония, нарушения в периферното кръвообращение, мено- и метрорагии, поради по-честите прояви на нежелани лекарствени реакции.



Aceffein може да повлияе лабораторните резултати при изследване на пикочна киселина и кръвна захар.

При продължителен прием на Aceffein може да се развие зависимост към съдържащият се в него кодеин.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Съставките на комбинацията се намесват в метаболизма на много лекарства, поради което трябва да се избягва комбинирането с други продукти.

*Парацетамол* - едновременното приложение с аминофеназон може да доведе до усилване на фармакологичните ефекти на двата продукта, както и до повишаване на тяхната токсичност. Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти. Парацетамол като индуктор на микрозомалните чернодробни ензими може да редуцира ефектите на лекарствени продукти, които се подлагат на интензивна чернодробна биотрансформация. Оралните контрацептивни продукти, индуцирайки глюкуронидното и сулфатното му конюгиране отслабват неговите ефекти. По същия механизъм рифампицин намалява аналгетичният му ефект. Циметидин намалява токсичността му и засилва аналгезията. Парацетамол удължава плазмения полуживот на хлорамфеникол по пътя на компетитивното потискане на неговия метаболизъм и води до повишен риск от миелотоксични ефекти. Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарствени средства води до повишен риск от чернодробно увреждане, поради сумиране на хепатотоксичното действие и повишено образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол в резултат на ензимна индукция.

*Ацетилсалицилова киселина* - при едновременна употреба на ацетилсалицилова киселина с други нестероидни против-възпалителни средства, кортикостероиди или алкохол се повишава рискът от настъпване на нежелани ефекти от страна на стомашно-чревния тракт (улцерации, кървене). Кортикостероидите намаляват серумните нива на ацетилсалициловата киселина. При съвместна употреба на ацетилсалицилова киселина с тромболитични продукти като антистрептаза, стрептокиназа, урокиназа и др. се удължава времето на кървене и се засилва риска от хеморагии. Ацетилсалициловата киселина може да измести хепарина, кумариновите и



антикоагуланти от свързването им с плазмените протеини и така да повиши нивото им в плазмата и риска от кървене. Не се препоръчва съвместна употреба на ацетилсалицилова киселина с антиагреганти поради повишение на риска от кървене. Някои продукти като цефалоспоринови антибиотици и валпроева киселина могат да предизвикат хипопротромбинемия, а валпроевата киселина инхибира тромбоцитната агрегация. Съвместната им употреба с ацетилсалицилова киселина повишава риска от кървене. Тя може да засили хипогликемичния ефект на оралните сулфанилурейни антидиабетни средства, поради което се налага корекция на дозата им и повишено внимание при тази комбинация. Натриуретичният ефект на спиронолактон намалява при съвместна употреба с ацетилсалицилова киселина. Тя намалява бъбречния клирънс на метотрексат и така може да повиши плазмените му концентрации до токсични, поради което не се препоръчва съвместната им употреба. Ацетилсалициловата киселина отслабва ефекта на урикозуричните лекарствени продукти (пробенецид, сулфинпиразон). Едновременната употреба с антиациди, H<sub>2</sub>-блокери и антихолинергични продукти намалява резорбцията на ацетилсалицилова киселина. Фенобарбитал намалява ефекта на ацетилсалицилова киселина поради ензимна индукция и ускорение на метаболизма му. Ацетилсалициловата киселина намалява чернодробния клирънс на зидовудин, като се повишава риска от токсичност. Едновременното приемане с тетрациклини може да доведе до образуване на нерезорбируеми комплекси. Това изисква интервал от най-малко 1-3 часа между приема на различните лекарствени продукти. Едновременна дълготрайна употреба на ацетилсалицилова киселина с ацетаминофен повишава сигнификантно риска от настъпване на аналгетична нефропатия, бъбречно-папиларна некроза.

При едновременна употреба с антиконвулсанти като хидантоин се повишават плазмените нива на последния, както и ефективността му и/или токсичността му, поради което е необходима корекция на дозата на хидантоина. Нуждите от витамин К могат да се повишат при пациенти получаващи високи дози ацетилсалицилова киселина.

*Кодеин* - усилва централно депресивното действие на алкохола, барбитуратите, бензодиазепините, сънотворните и седативни продукти. Употребата на инхибитори или трициклични антидепресанти заедно с кодеин може да засили взаимно ефектите им. Едновременното приложение на антихолинергични



средства с кодеин може да предизвика паралитичен илеус.

*Кофеин* - понижава ефекта на сънотворните продукти. Засилва ефекта на нестероидните противовъзпалителни.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Активните вещества, съдържащи се в *Aceffein* могат да причинят увреждане на плода, ако се прилагат по време на бременност. Те преминават в майчиното мляко. Поради това *Aceffein* не се прилага по време на бременност и в периода на кърмене.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

*Aceffein* може да повлияе на централната нервна система и да промени сензорно-моторните реакции, поради което по време на лечение с този продукт е препоръчително да не се шофира и работи с машини или това да става с повишено внимание.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Най-често са временни и отзвучават при спиране на лечението. При някои пациенти могат да се наблюдават:

- нарушения на имунната система - повишен риск от анафилаксия. Реакции на свръхчувствителност: пруритус, уртикария, провокиране на бронхоспазъм, диспнея, едем на Квинке;
- стомашно-чревни нарушения - сухота в устата, киселини, диспепсия, епигастрална болка, анорексия, гадене, повръщане, обстипация или диария, хепатотоксичност (повишение на трансаминазите, токсичен хепатит), стомашни и дуоденални улцерации, кървене от гастро-интестиналния тракт (окултни кръвоизливи, хематемеза, мелена);
- нарушения на нервната система – нарушение на съня, нарушение на координацията, тремор, неспокойствие, раздразнителност, главоболие при високи дози;
- сърдечни нарушения – палпитации, хипотония, тахикардия, екстрасистолия;
- нарушения на бъбреците и пикочните пътища –при продължителен прием на високи дози е възможно намаляване на бъбречната функция особено при



болни с предварително увредена такава) и в единични случаи папиларна некроза;

- нарушения на кръвта и лимфната система - тромбоцитопения, удължаване на протромбиновото време, повишена склонност към кървене (епистаксис, кървене на венците, пурпура), хемолитична анемия.

#### **4.9. Предозиране**

При предозиране могат да се появят някои от следните симптоми: Потискане на централната нервна система изразено със замаяност, сънливост, забавяне на реакциите, тахикардия, хипотония, мелена, потискане на дишането, гърчове, респираторен и сърдечен арест, кома.

При наблюдаване на някои от симптомите на предозиране е необходимо да се прекрати приема на продукта, да се направи стомашен лаваж и да се назначат активен въглен и симптоматични средства. До излъчване от организма трябва да се поддържа адекватна белодробна вентилация и стабилна хемодинамика.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код N02BA 51

Комбиниран продукт с изразено аналгетично, антипиретично и по-слабо изразено противовъзпалително действие. Комбинирането на аналгетиците помежду им и с другите лекарствени съставки в продукта от една страна увеличава силата на аналгезията, като включва различни механизми на действие и от друга редуцира нежеланите лекарствени ефекти и намалява опасността от създаване на зависимост поради използване на по-ниски дози в комбинацията.

Парацетамол и ацетилсалицилова киселина в състава на Aceffein оказват основно аналгетично и антипиретично действие, свързано с директно инхибиране на ензима циклооксигеназа и намаляване образуването на прекурсори на простагландини и тромбоксани от арахидоновата киселина в мястото на възпалението, стимулиране отделянето на бета-ендорфини, потискане синтеза на ендогенни алгогени, понижаване прага на възбудимост в таламуса и провеждането на болкови екстеро- и интероцептивни импулси в ЦНС, влияние върху хипоталамуса и формирането на ендогенни пирогени.



Кофеинът намалява главоболието в резултат на свиване на мозъчните съдове и намаляване на вътремозъчното налягане, преодолява с психостимулиращото си действие депресивните ефекти на другите съставки. Той улеснява проникването на аналгетиците през кръвно-мозъчната бариера и предпазва от развитие на колапс, като възбужда съдодвигателния център.

Кодеин фосфат оказва централно аналгетично и седативно действие и потенцира аналгетичния ефект на парацетамол и ацетилсалицилова киселина. Потиска емоционалната компонента на болката и провеждането на болковите импулси в централната нервна система. Притежава и изразен антитусивен ефект.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Отделните съставки на комбинацията се резорбират бързо и във висока степен в стомашно-чревния тракт. Свързват се слабо с плазмените протеини. Претърпяват относително бърз метаболизъм главно в черния дроб. Екскретират се главно с урината под формата на метаболити.

След перорално приложение на парацетамол, максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа. Метаболизира се главно в черния дроб, като се образуват глюкурониди и сулфатни съединения.

Ацетилсалициловата киселина се разпределя бързо във всички тъкани и телесни течности. Преминава лесно хематоенцефалната и плацентарна бариера. Максимална плазмена концентрация се постига между 1-ви и 2-ри час след еднократен перорален прием.  $T_{1/2}$  на ацетилсалициловата киселина - 15 до 20 мин; на салициловата киселина – 2-20 ч, в зависимост от дозата.

Кофеин преминава във феталното кръвообращение и се екскретират с майчиното мляко. Неговият плазмен полуживот е 3-6 часа.

Полуживотът на кодеина е 3-4 часа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за средната летална доза на комбинацията.

### *Парацетамол*

$LD_{50}$  за парацетамол при приложение пер ос за мишки е 566-833 mg/kg т.м.  $LD_{50}$  за плъхове е 2766-3624 mg/kg т.м. Проведено широкомащабно проучване показва, че парацетамол няма тератогенно действие при жени.



*Ацетилсалициловата киселина е слабо токсична.*

LD<sub>50</sub> при перорално приложение: при плъхове - 200 mg/kg; при мишки – 250 mg/kg; при кучета – 700 mg/kg; при зайци – 1010 mg/kg.

LD<sub>50</sub> при интраперитонеално приложение: при мишки - 167 mg/kg; при плъхове – 340 mg/kg.

LD<sub>50</sub> при интравенозно приложение: при кучета – 681 mg/kg.

### *Кофеин*

LD<sub>50</sub> за кофеин при перорално приложение на мишки е 350 mg/kg т.м.

Кофеинът, в много по-високи концентрации от тези в лечебните дози и различните напитки предизвиква хромозомни аберации, както в тъканни култури на растителни клетки, така и в клетки на бозайници и върху микроорганизми. Във високи дози у гризачи кофеинът е тератогенен. Данните при хора обаче показват, че кофеинът не е мутагенен. Бременни жени, които поемат дневно повече от 600 mg кофеин страдат повече от спонтанни аборти, мъртво родени и преждевременни раждания.

Изследвания на комбинацията на Paracetamol и Codein чрез Ames test при салмонела, Vasc test при дрозофила и Micronucleus test при костен мозък на мишки не показват мутагенен потенциал.

Няма данни и не са проведени добре контролирани проучвания за токсичност на комбинацията при хора.

Няма данни за канцерогенност на комбинацията и отделните съставки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална

Царевично нишесте

Кросповидон

Натриев стеарилфумарат

Повидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.





**6.3. Срок на годност**

2 /две/ години от датата на производство.

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**6.5. Данни за опаковката**

По 10 таблетки в блистери от PVC/PVDC/AL фолио.

По 1 и по 2 блистера в картонена кутия заедно с листовка.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

София, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

№ 20030114

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

Протокол № 295/21.06.68

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари, 2008 г.

