

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COFFEPIRINE Tabletki od bólu głowy, (450 mg + 50 mg), tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 450 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*) i 50 mg kofeiny (*Coffeinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki białe, okrągłe obustronnie płaskie lub wypukłe, posiadające napis od bólu głowy a z drugiej strony krzyż równoramienny.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o małym i umiarkowanym nasileniu (np. bóle głowy, reumatyczne, mięśni, nerwobóle, ból zęba).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież powyżej 12 lat

Zazwyczaj stosuje się 1 tabletkę (450 mg kwasu acetylosalicylowego i 50 mg kofeiny), w razie konieczności od 2 do 6 razy na dobę, nie częściej niż co 4 godziny, w ciągu doby do 6 tabletek (co odpowiada 2700 mg kwasu acetylosalicylowego i 300 mg kofeiny).

Produktu leczniczego nie należy stosować bez konsultacji z lekarzem dłużej niż przez 3 dni u dorosłych i przez 1 dzień u młodzieży powyżej 12 lat.

U młodzieży w wieku powyżej 12 lat stosować ostrożnie ze względu na zawartość kofeiny.

Dzieci i młodzież poniżej 12 lat

Nie stosować.

Sposób podawania

Nie stosować na czczo. Tabletkę należy połączyć popijając dużą ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 oraz na salicylany.
- Okres ciąży i karmienia piersią, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego, skaza krwotoczna, dna moczanowa, ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- U dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej w wywiadzie, wywołanymi podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

- Jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych.
- Produktu leczniczego Coffepirine Tabletki od bólu głowy (podobnie jak innych zawierających kwas acetylosalicylowy) nie należy stosować w dniu, w którym pacjent otrzymuje dawkę metotreksatu.
- W ciężkiej niewydolności serca.
- Nie należy stosować produktu leczniczego w celu zwalczania bólu po operacji pomostowania naczyń wieńcowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie:

- w przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące;
- podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych;
- u pacjentów, u których w przeszłości występowała choroba wrzodowa lub krwawienia z przewodu pokarmowego;
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- u pacjentów z nadczynnością tarczycy;
- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym;
- u pacjentów z padaczką.

Należy ostrożnie stosować u pacjentów z chorobami alergicznymi (astma oskrzelowa, katar sienny, z polipami błony śluzowej nosa), przed zabiegami chirurgicznymi, w zaburzeniach czynności wątroby i nerek, w przypadku stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej lub w przypadku obfitych krwawień miesięczkowych.

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz poniżej wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe.

Z danych klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dostępne dane są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania Coffepirine Tabletki od bólu głowy w dawkach dobowych nie większych niż 6 tabletek (2,7 g kwasu acetylosalicylowego).

Dzieci i młodzież z objawami infekcji wirusowej, występującej z gorączką lub bez nie powinni przyjmować kwasu acetylosalicylowego bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W przypadku infekcji wirusowych, szczególnie takich jak: grypa typu A i B oraz ospa wietrzna, istnieje ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a - rzadkiej, ale zagrażającej życiu choroby wymagającej natychmiastowej interwencji lekarskiej. Ryzyko może zwiększyć się, jeżeli w trakcie tych chorób, zostanie podany kwas acetylosalicylowy (związek przyczynowy nie został jednak udowodniony). Uporczywe wymioty występujące w czasie trwania chorób wirusowych mogą być objawem zespołu Reye'a.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych.
- Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień - nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny.
- Równoczesne stosowanie z tyklopidyną zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia. Jeśli istnieje konieczność jednoczesnego podawania produktów zawierających kwas

- acetylosalicylowy i tyklopidynę, należy kontrolować czas krwawienia.
- Skuteczność leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego, leków moczopędnych np. spironolakton i furosemid, leków obniżających ciśnienie krwi może być zmniejszona, gdy stosowane są równocześnie z kwasem acetylosalicylowym.
 - Kwas acetylosalicylowy nasila ototoksyczność furosemidu.
 - W trakcie ogólnego stosowania glikokortykosteroidów zmniejsza się stężenie salicylanów we krwi. Po odstawieniu steroidów istnieje ryzyko przedawkowania salicylanów. Dawkę salicylanów należy ustalić oddzielnie w okresie równoczesnego podawania z preparatami steroidowymi i ponownie po ich odstawieniu.
 - Jednoczesne stosowanie produktu z pochodnymi fluorochinolonu (np. cyprofloksacyna), może spowodować kumulację kofeiny w organizmie.
 - Cymetydyna i disulfiram oraz doustne środki antykoncepcyjne zwalniają metabolizm kofeiny.
 - Barbiturany przyspieszają metabolizm kofeiny.
 - Kofeina może nasilać działanie izoprenaliny.
 - Kwas acetylosalicylowy nasila hipoglikemizujące działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych z grupy sulfonilomocznika
 - Kwas acetylosalicylowy nasila działanie wszystkich leków zmniejszających krzepliwość krwi, w tym pochodnych kumaryny
 - Kwas acetylosalicylowy nasila działanie niektórych antybiotyków.
 - Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, oraz uszkodzenie nerek.
 - Picie alkoholu podczas leczenia zwiększa podrażnienie błon śluzowych i niebezpieczeństwo krwawień z przewodu pokarmowego.
 - Kofeina osłabia działanie leków uspokajających i nasennych.
 - Kofeina nasila działanie leków wywołujących tachykardię np. sympatykomimetyków, tyroksyny.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ niskiej dawki kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek w przypadku, gdy podaje się je jednocześnie. Jednakże ograniczenia badań i niepewność odnosząca się do ekstrapolacji badań *ex vivo* do przypadków klinicznych powodują, że nie ma jednoznacznych wniosków w przypadku regularnego lub sporadycznego stosowania ibuprofenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Coffepirine Tabletki od bólu głowy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Coffepirine Tabletki od bólu głowy jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Coffepirine Tabletki od bólu głowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Coffepirine Tabletki od bólu głowy zależy od dawki produktu leczniczego, stanu i wrażliwości pacjenta oraz leczenia towarzyszącego.

Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano następująco: nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana: zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia, czasu protrombinowego, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, odczyny skórne, reakcje anafilaktyczne, astma oskrzelowa, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego

Nieznana: zawroty głowy, szumy uszne.

Nieznana: kofeina zawarta w produkcie leczniczym może powodować bezsenność, niepokój ruchowy. Długotrwałe przyjmowanie produktu leczniczego zawierającego kwas acetylosalicylowy może być przyczyną bólu głowy, który nasila się podczas przyjmowania kolejnych dawek.

Zaburzenia serca

Kofeina może powodować zaburzenia rytmu serca.

Nieznana: występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: bóle brzucha, zgaga, nudności, wymioty; krwawienie z przewodu pokarmowego: jawne (fusowate wymioty, smoliste stolce) lub utajone, które mogą powodować niedokrwistość z niedoboru żelaza; choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, perforacje.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko obserwowano zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W rzadkich przypadkach, po długotrwałym stosowaniu dużych dawek kwasu acetylosalicylowego zanotowano martwicę brodawek nerkowych i śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania przeważnie występują po 2 godzinach.

Po przedawkowaniu mogą wystąpić drżenie rąk, biegunka, senność, szumy uszne, bóle i zawroty głowy, dezorientacja, przyspieszony oddech, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i kwasica metaboliczna, wymioty i bóle brzucha, podwyższenie temperatury ciała, zmniejszenie stężenia protrombiny, drgawki. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić hiperwentylacja, zaburzenia oddychania, gorączka, kwasica metaboliczna, śpiączka.

Objawami przedawkowania kofeiny są zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego tj. niepokój,

pobudzenie, gonitwa myśli, bezsenność, drgawki, kołatanie serca, ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty.

Postępowanie po przedawkowaniu

Pacjenta należy natychmiast przewieźć do szpitala.

Postępowanie zależy od wielkości przyjętej dawki, stadium i objawów klinicznych. Należy zastosować środki mające na celu zmniejszenie wchłaniania substancji czynnej: płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego oraz kontrolować równowagę kwasowo-zasadową (niezbędna jest kontrola następujących parametrów krwi: pH, pCO₂, stężenia wodorowęglanów, stężenia potasu). Jeśli zachowana jest prawidłowa czynność nerek, można zastosować diurezę alkaliczną aż do uzyskania pH moczu w zakresie 7,5-8; w przypadku stężenia salicylanów w osoczu powyżej 500 mg/l (3,6 mmol/l) u dorosłych lub 300 mg/l (2,2 mmol/l) u dzieci należy rozważyć możliwość zastosowania forsowanej diurezy alkalicznej. Należy stosować wlewy dożylnie zawierające NaHCO₃, KCl oraz leki moczopędne. W przypadku wystąpienia objawów pobudzenia centralnego układu nerwowego podaje się pochodne 1,4-benzodiazepiny.

W przypadkach ciężkiego zatrucia można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową.

Należy uzupełniać płyny oraz prowadzić ogólne postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe przeciwwgorączkowe, kwas salicylowy i jego pochodne, preparaty złożone (bez psycholeptyków), kod ATC: N02BA51

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwwgorączkowych i przeciwzapalnych. Wykazano również jego właściwości antyagregacyjne.

Mechanizm działania

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, a tym samym hamowaniu syntezy prostanoidów: prostaglandyny E₂ (PGE₂), prostaglandyny I₂ (PGI₂) oraz tromboksanu A₂.

Kofeina należy do grupy ksantyn, które w dawkach terapeutycznych działają jako antagoniści receptorów adenyzytowych. W wyniku tego zmniejsza się działanie hamujące adenyzy na ośrodkowy układ nerwowy.

Mechanizm działania

Kofeina działa na ośrodek naczynioruchowy w mózgu, wywołując skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a tym samym zmniejszając przepływ krwi przez tkankę mózgową. Działa pobudzająco na ośrodek oddechowy.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ niskiej dawki kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek w przypadku, gdy podaje się je jednocześnie.

W jednym badaniu, po przyjęciu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po uwolnieniu dawki kwasu acetylosalicylowego (81 mg), stwierdzono zmniejszenie skuteczności ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek.

Jednakże ograniczenia badań i niepewność odnosząca się do ekstrapolacji badań *ex vivo* do przypadków klinicznych powodują, że nie ma jednoznacznych wniosków w przypadku regularnego ani sporadycznego stosowania ibuprofenu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy

Wchłanianie

Salicylany łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, częściowo w żołądku, głównie zaś w górnym odcinku jelita cienkiego. Szybkość wchłaniania zależy od stopnia jonizacji. Salicylany, jako słabe kwasy, są częściowo zjonizowane w środowisku zasadowym, w środowisku kwaśnym natomiast występują głównie w formie niezjonizowanej, która łatwo się wchłania. Stosowanie zatem leków zobojętniających jednocześnie z salicylanami, chociaż zmniejsza działanie drażniące na błonę śluzową żołądka, zmniejsza również w pewnym stopniu wchłanianie w żołądku salicylanów.

Dystrybucja

Salicylany łatwo przenikają do tkanek i płynów ustrojowych, między innymi przez łożysko do tkanek płodu.

Metabolizm

W organizmie są metabolizowane do kwasu salicylomocznego, kwasu gentyzynowego oraz są sprzęgane z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Zazwyczaj tylko 10 % salicylanów wydala się z moczem w postaci nie zmienionej. Pochodne kwasu salicylowego powoli wydalają się z moczem, mogą się więc kumulować w organizmie. Alkaliczacja moczu zwiększa czterokrotnie szybkość wydalania salicylanów. W chorobach nerek oraz podczas równoczesnego stosowania leków, które konkurują z salicylanami o mechanizmy transportujące w kanalikach nerkowych (probenecyd, acetazolamid), szybkość wydalania salicylanów zmniejsza się, co przyczynia się do ich kumulacji w organizmie. Salicylany wiążą się w 50-80 % z albuminami krwi. Kwas acetylosalicylowy może u niektórych ludzi spowodować acetylację lizyny, aminokwasu znajdującego się w albuminach. Ta przemiana aminokwasu może wywołać zmianę antygenowości albumin oraz wystąpienie nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. Okres półtrwania wynosi od 2 do 3 godzin po zastosowaniu małych dawek, do ok. 15 godzin po dużych dawkach terapeutycznych lub w przypadku zatrucia.

Kofeina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kofeina wchłania się prawie całkowicie w ciągu 2 do 13 minut. Po podaniu dawki 5 mg/kg mc. osiąga maksymalne stężenie w osoczu $C_{max} = 9-10 \mu\text{g/ml}$ po około 30-40 minutach. Biodostępność kofeiny po podaniu doustnym jest prawie całkowita. Wiąże się z białkami osocza w 30-40%, a objętość dystrybucji wynosi 0,52-1,05 l/kg mc.

Dystrybucja

Kofeina podlega dystrybucji do wszystkich kompartmentów, przenika przez barierę krew – mózg oraz przez łożysko, a także do mleka kobiet karmiących piersią. Biologiczny okres półtrwania kofeiny w osoczu wynosi od 4,1 do 5,7 godziny; zdarzają się jednakże różnice osobnicze dochodzące do 9-10 godzin.

Metabolizm

Kofeina jest metabolizowana głównie w wątrobie przy udziale układu enzymów związanych z cytochromem P-450 1A2 (CYP1A2) i z tego powodu może oddziaływać z lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymów.

Eliminacja

Kofeina i jej metabolity wydalane są głównie przez nerki. W ciągu 48 godzin w moczu znajduje się do 86% podanej dawki. Nie więcej niż 1,8% podanej dawki kofeiny wydala się w postaci nie zmienionej. Głównymi metabolitami są: kwas 1-metylomocznowy (12-38%), 1-metyloksantyna (8-19%)

i 5-acetyloamino-6-amino-3-metylouracyl (15%).

Z kałem wydala się 2-5% podanej dawki. Główny metabolit to kwas 1,7-dimetylomoczowy, który stanowi 44% całkowitej ilości metabolitów wydalanych z kałem. Nie zaobserwowano dotychczas występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy kwasem acetylosalicylowym i kofeiną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach salicylany powodowały uszkodzenie nerek, lecz nie wywoływały innych zmian chorobowych.

Kwas acetylosalicylowy został przebadany pod kątem działania mutagennego i rakotwórczego. Nie znaleziono dowodów świadczących o właściwościach mutagennych i rakotwórczych kwasu acetylosalicylowego.

Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie kofeiny, jednakże w badaniach u ludzi nie wykazano związku pomiędzy występowaniem wad wrodzonych, a spożyciem kofeiny przez kobiety w ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana, talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/Aluminium lub z folii celofanowej i papieru laminowanego polietylenem w tekturowym pudełku w opakowaniach po 2, 4, 6, 8, 12 lub 18 tabletek.

Blister z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku w opakowaniach po 20 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medicofarma S.A.
ul. Sokołowska 9 lok. 19
01-142 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7915

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2013 r.

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

luty 2016 r.