

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOPIRYNA – TABLETKI OD BÓLU GŁOWY, 400 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera:

Kwas acetylosalicylowy (*Acidum acetylsalicylicum*) 400 mg

Kofeina (*Coffeinum*) 50 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Bóle o lekkim i średnim nasileniu, np. ból głowy, bóle mięśni, bóle menstruacyjne i gorączka.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli: zwykle od 1 do 2 tabletek do 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 12 lat: ½ do 1 tabletki 3 razy na dobę.

Tabletki należy połykać popijając dużą ilością płynu.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować:

- w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, inne salicylany, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy;
- w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego, skaza krwotoczna;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nerek;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z ciężkim niewyrównanym nadciśnieniem;
- 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;
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- u dzieci w wieku do 12 lat w przebiegu infekcji wirusowych ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt KOPIRYNA – TABLETKI OD BÓLU GŁOWY należy stosować ostrożnie tylko w porozumieniu z lekarzem w przypadku:

- astmy oskrzelowej, przewlekłych schorzeń dróg oddechowych, kataru siennego, polipów błony śluzowej nosa, gdyż kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Ostrzeżenie to odnosi się także do pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (np. odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje;
- zaburzeń krzepnięcia krwi (niedobór witaminy K);
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- jednoczesnego leczenia lekami przeciwzakrzepowymi (heparyna, leki przeciwplatekcyjne);
- przebytej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, a także po przebytych krwawieniach z przewodu pokarmowego;
- nadciśnienia;
- niedokrwistości;
- niewydolności serca;
- niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, ze względu na ryzyko wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej.

Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego produkt może spowodować napad dny moczanowej.

Picie alkoholu podczas stosowania leku zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Długotrwałe zażywanie leków przeciwbólowych zwłaszcza złożonych może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek.

Nie należy przyjmować kwasu acetylosalicylowego co najmniej 5 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u dzieci z ostrymi chorobami gorączkowymi, szczególnie grypą i ospą wietrzną, może być związane z wystąpieniem zespołu Reye'a.

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.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na zawartość kwasu acetylosalicylowego:

Interakcje wymagające zachowania szczególnej ostrożności:

- metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień;
Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz wyżej).
- leki przeciwzakrzepowe, np. pochodne kumaryny, heparyna oraz trombolityczne lub inne leki hamujące agregację płytek krwi, np. tyklopidyna;
- jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzakrzepowymi oraz trombolitycznymi może powodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego, zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków, wynikające z wypierania leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza oraz właściwości antyagregacyjnych kwasu acetylosalicylowego;
- inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany w dużych dawkach;
- jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych

z kwasem acetylosalicylowym zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenia nerek, na skutek synergistycznego działania tych leków;

- leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, np. benzbromaron, probenecyd;
- kwas acetylosalicylowy stosowany jednocześnie z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, powoduje osłabienie działania leków przeciwnadciśnieniowych (konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanalikuli nerkowe);
- digoksyna: jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z digoksyną powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, wynikające ze zmniejszonego wydalania digoksyny przez nerki;
- leki przeciwcukrzycowe, np. insulina, pochodne sulfonilomocznika: ze względu na właściwości hipoglikemizujące oraz wypieranie pochodnych sulfonilomocznika z połączeń z białkami osocza, kwas acetylosalicylowy nasila działanie leków przeciwcukrzycowych;
- leki moczopędne stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach – osłabienie działania moczopędnego poprzez zatrzymanie sodu i wody w organizmie na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, spowodowanej zmniejszoną syntezą prostaglandyn w nerkach; kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie ototoksyczne furosemidu;
- glikokortykosteroidy podawane ogólnie, z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona: stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym - zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie stężenia salicylanów w osoczu w trakcie korytkoterapii i zwiększenie ryzyka przedawkowania salicylanów po zakończeniu przyjmowania glikokortykosteroidów;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach - zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, wynikające z hamowania produkcji prostaglandyn, działających rozszerzająco na naczynia krwionośne;
- kwas walproinowy: kwas acetylosalicylowy zwiększa toksyczność kwasu walproinowego, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami osocza. Kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego ze względu na synergistyczne działanie antyagregacyjne obu leków;
- alkohol: alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tj. owrzodzenie błony śluzowej lub krwawienia.

Ze względu na zawartość kofeiny:

- kofeina hamuje uspokajające i nasenne działanie wielu leków, np. pochodnych kwasu barbiturowego lub leków przeciwhistaminowych;
- kofeina nasila działanie leków wywołujących tachykardię, np. sympatykomimetyków, tyroksyny;
- w przypadku jednoczesnego stosowania substancji o szerokim zakresie działania (np. benzodiazepiny), ich interakcje z kofeiną mogą być różne i trudne do przewidzenia;
- udowodniono, że enzymy cytochromu P450 1A2 (CYP1A2) są głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie kofeiny, dlatego też kofeina potencjalnie może wykazywać interakcje z lekami, które również są metabolizowane przez CYP1A2;
- kofeina hamuje wydalanie teofiliny oraz zwiększa możliwość uzależnienia od substancji o działaniu zbliżonym do efedryny;
- doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna i disulfiram hamują metabolizm kofeiny w wątrobie, natomiast pochodne kwasu barbiturowego i palenie tytoniu przyspieszają metabolizm kofeiny;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów gyrazy z grupy pochodnych kwasu chinolinokarboksylowego i kofeiny może opóźnić wydalanie kofeiny oraz jej metabolitu paraksantyny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
W razie wystąpienia działań niepożądanych zachować ostrożność (patrz punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Ze względu na zawartość kwasu acetylosalicylowego:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bóle żołądka i brzucha, zgaga, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie przewodu pokarmowego, potencjalnie zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego: jawne (fusowate wymioty, smoliste stolce) lub utajone (do krwawień dochodzi tym częściej im większa jest dawka), choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, perforacja.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W rzadkich przypadkach opisano przemijające zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zwiększone ryzyko krwawień, krwotoki (pooperacyjne, z nosa, z dziąseł, z układu moczowo-płciowego), krwiaki, wydłużenie czasu krwawienia, czasu protrombinowego, trombocytopenia. Skutkiem krwawień może być wystąpienie ostrej lub przewlekłej niedokrwistości z niedoboru żelaza albo ostrej niedokrwistości pokrwotocznej objawiające się astenią, błądnością, hipoperfuzją a także nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Zaburzenia naczyniowe

Wylew krwi do mózgu (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem i (lub) jednocześnie stosujących inne leki przeciwzakrzepowe) potencjalnie zagrażający życiu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości z objawami klinicznymi i nieprawidłowymi wynikami odpowiednich badań laboratoryjnych, takie jak: astma, łagodne do umiarkowanych reakcje obejmujące skórę, układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy z objawami takimi jak: wysypka, pokrzywka, obrzęk (w tym naczynioruchowy), zaburzenia oddychania i pracy serca, bardzo rzadko ciężkie reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu oddechowego

Astma oskrzelowa

Długotrwałe przyjmowanie produktów leczniczych zawierających kwas acetylosalicylowy może być przyczyną bólu głowy, który nasila się podczas przyjmowania kolejnych dawek.

Ze względu na zawartość kofeiny:

Kofeina może być przyczyną bezsenności, niepokoju, kołatania serca, przyspieszenia rytmu serca, przemijającego wzrostu ciśnienia krwi oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania pojawiają się z reguły po 2 godzinach. Działanie kwasu acetylosalicylowego powoduje przyspieszenie oddechu, nudności, wymioty, bóle brzucha, ból głowy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), szumy uszne, głuchotę, nadmierne pocenie, zmniejszenie stężenia protrombiny.

W przypadku ciężkiego zatrucia mogą wystąpić hiperwentylacja, gorączka, zaburzenia świadomości, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (kwasica ketonowa, zasadowica oddechowa, kwasica metaboliczna), wstrząs sercowo-naczyniowy, niewydolność oddechowa, ciężka hipoglikemia, krew w moczu, pobudzenie ruchowe, drgawki, śpiączka.

Leczenie przedawkowania:

- w celu zmniejszenia wchłaniania – płukanie żołądka, jeżeli pacjent jest przytomny, spowodować wymioty;
- podanie węgla aktywnego;
- kontrola równowagi kwasowo-zasadowej (niezbędna jest kontrola następujących parametrów krwi: pH, pCO₂, stężenia wodorowęglanów, stężenia potasu), w razie potrzeby nawodnienie i wyrównanie zaburzeń równowagi elektrolitowej;
- jeśli zachowana jest prawidłowa czynność nerek, można zastosować diurezę alkaliczną lub forsowaną diurezę alkaliczną;
- leczenie objawowe;
- w przypadku ciężkiego zatrucia można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową.

Skutki przedawkowania kofeiny, w tym drgawki, należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, kwas acetylosalicylowy, produkty złożone (z wyjątkiem psycholeptyków)
kod ATC: N02B A51

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Produkt zawiera dwie substancje czynne – kwas acetylosalicylowy i kofeinę.

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Mechanizm jego działania polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, a tym samym hamowaniu syntezy prostanoidów: prostaglandyn (PGE₂, PGI₂) oraz tromboksanu A₂. Hamując syntezę tromboksanu A₂ w płytkach krwi, kwas acetylosalicylowy hamuje także agregację płytek krwi.

Kofeina jest pochodną ksantyny. Hamuje kompetycyjnie fosfodiesterazę, enzym, który powoduje rozpad cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Wzrost zawartości wewnątrzkomórkowego cAMP pośredniczy w większości farmakologicznych oddziaływań kofeiny.

Kofeina wykazuje działanie stymulujące o.u.n. i łagodnie diuretyczne. Wpływa na czynność serca (przemijające przyspieszenie czynności serca i siły skurczu) i naczyń krwionośnych (kurczy naczynia krwionośne w mózgu i zmniejsza opór naczyń obwodowych). Uważa się, że podawana doustnie z lekami przeciwbólowymi zmniejsza zmęczenie i retencję płynów związane

z menstruacją.

Kofeina nie wykazuje działania przeciwbólowego, niemniej jednak w połączeniu z innymi lekami o działaniu przeciwbólowym m.in. z kwasem acetylosalicylowym, zwiększa to działanie zwłaszcza w odniesieniu do bólów głowy.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy:

Po podaniu doustnym, kwas acetylosalicylowy wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. W trakcie wchłaniania oraz po wchłonięciu jest przekształcany do głównego metabolitu – kwasu salicylowego. Maksymalne stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu osiąga się po 10-20 minutach, a kwasu salicylowego po 0,3 - 2 godzinach.

Zarówno kwas acetylosalicylowy jak i kwas salicylowy wiążą się silnie z białkami osocza i ulegają szybkiej dystrybucji w całym organizmie. Kwas salicylowy przenika przez łożysko i do mleka kobiet karmiących piersią.

Kwas salicylowy metabolizowany jest głównie w wątrobie. Główne metabolity to kwas salicylowy sprzężony z glicyną (kwas salicylurowy), eter i ester glukuronidowy kwasu salicylowego (fenylosalicylan glukuronidu i acetylosalicylan glukuronidu) oraz kwas gentyzynowy w postaci wolnej i sprzężonej z glicyną.

Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego zależy w dużym stopniu od dawki, ponieważ metabolizm kwasu salicylowego jest ograniczony przez aktywność enzymów wątrobowych. Okres półtrwania wynosi od 2 do 3 godzin po zastosowaniu małych dawek (do 325 mg/dobę) do około 15 godzin po dużych dawkach terapeutycznych (powyżej 3 g/dobę) lub w przypadku zatrucia. Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Kofeina:

Okres półtrwania wchłaniania kofeiny wynosi od 2 do 13 minut i po podaniu doustnym kofeina wchłania się prawie całkowicie. Po podaniu dawki 5 mg/kg m.c., osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max} = 9-10 µg/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. Kofeina podlega dystrybucji do wszystkich kompartmentów, przenika szybko przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko, a także przenika do mleka.

Okres półtrwania kofeiny w osoczu wynosi od 4,1 do 5,7 godziny; jednakże zdarzają się także różnice u tego samego pacjenta oraz różnice pomiędzy różnymi pacjentami dochodzące do 9-10 godzin. Kofeina i jej metabolity wydalają się głównie przez nerki. W ciągu 48 godzin w moczu znajduje się do 86% podanej dawki. Najwyżej 1,8% podanej dawki kofeiny pozostaje w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami są: kwas 1-metylomoczowy (12-38%), 1-metyloksantyna (8-19%) i 5-acetylamino-6-amino-3-metylouracyl (15%). Z żółcią wydala się tylko 2-5% podanej dawki. Główny metabolit to kwas 1,7-dimetylomoczowy, który stanowi 44% całkowitej ilości metabolitów wydalanych z kałem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność, rakotwórczość oraz wpływ na rozrodczość

Kwas acetylosalicylowy:

Salicylany w badaniach rozrodczości na zwierzętach powodowały zwiększenie ilości resorpcji płodów.

Badania na zwierzętach wykazały również występowanie wad rozwojowych obejmujących przepuklinę rdzeniową i mózgową, rozszczep twarzy, wady oczu, wady o.u.n., narządów trzewnych i szkieletu.

Kofeina:

W 2 letnich badaniach na szczurach, którym podawano kofeinę w wodzie do picia w dawkach do 102 mg/kg m.c. (samcom) i do 170 mg/kg m.c. (samicom) oraz 18 miesięcznych badaniach na myszach, którym podawano dawki do 55 mg/kg m.c. nie stwierdzono działania rakotwórczego. Kofeina zwiększała częstość wymian siostrzanych chromatyd (SCE) w przeprowadzonych *in vivo* badaniach metafazy u myszy. Kofeina nasila także genotoksyczność znanych mutagenów i pięciokrotnie zwiększa formację mikrojąder u myszy z niedoborem folianów. Jednakże kofeina nie powodowała *in vitro* zwiększenia aberracji chromosomalnych w badaniach na komórkach jajników chomika chińskiego (CHO) i ludzkich limfocytach oraz nie wykazywała mutagennego działania w badaniach *in vitro* mutacji genowych CHO/HGPRT, z wyjątkiem stężeń cytotoksycznych. Ponadto kofeina nie wykazywała klastogenicznego działania w teście mikrojądrowym u myszy.

W badaniach na ciężarnych myszach, podczas okresu organogenezy kofeina powodowała występowanie z niewielką częstotliwością rozszczepu podniebienia i wrodzonego częściowego braku kości czaszki u płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

5 lat

6.3. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.4. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PP lub Aluminium/PVC w tekturowym pudełku lub bez pudełka.

6 szt. (1 blister po 6 szt.)

12 szt. (2 blistry po 6 szt. lub 1 blister po 12 szt.)

6.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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 9982

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO