

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Excedrinil 250 mg/250 mg/65 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg acetilsalicilne kisline, 250 mg paracetamola in 65 mg kofeina. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, ovalna filmsko obložena tableta z natisnjeno črko "E" na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za akutno zdravljenje glavobola in napadov migrene z avro ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli (18 let in starejši)

Pri glavobolu:

Običajni priporočeni odmerek je 1 tableta, bolnik lahko vzame dodatno tableto, med odmerkoma mora miniti 4 do 6 ur. Za zdravljenje hujše bolečine lahko vzame 2 tableti naenkrat. Po potrebi lahko bolnik vzame dve dodatni tableti čez 4 do 6 ur.

Zdravilo Excedrinil je namenjeno za kratkotrajno zdravljenje, pri glavobolu največ 4 dni.

Pri migreni:

Ko se pojavijo simptomi, naj bolnik vzame 2 tableti. Po potrebi lahko bolnik dodatno vzame 2 tableti čez 4 do 6 ur.

Zdravilo Excedrinil je namenjeno za kratkotrajno zdravljenje, pri migreni največ 3 dni.

Pri zdravljenju glavobola in migrene sme bolnik v 24 urah vzeti največ 6 tablet. Bolnik zdravila ne sme uporabljati dalj časa ali v večjih odmerkih, ne da bi se prej posvetoval z zdravnikom.

Z vsakim odmerkom mora bolnik popiti poln kozarec vode.

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Excedrinil pri otrocih in mladostnikih nista bili ovrednoteni. Uporaba zdravila Excedrinil zato pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

V skladu s splošnimi previdnostnimi ukrepi je potrebna pazljivost pri starejših bolnikih, še posebej pri tistih, z nizko telesno maso.

Bolniki z jetrno in ledvično okvaro

Vpliv jetrne ali ledvične bolezni na farmakokinetiko zdravila Excedrinil ni bil ovrednoten. Glede na mehanizem delovanja acetilsalicilne kisline in paracetamola bi lahko zdravilo poslabšalo ledvično ali jetrno okvaro. Zdravilo Excedrinil je zato kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.3) in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno jetrno ali ledvično okvaro.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za acetilsalicilno kislino, paracetamol, kofein ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1); bolniki, pri katerih je bil napad astme, urtikarije ali akutnega rinitisa sprožen z acetilsalicilno kislino ali drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom npr. diklofenakom ali ibuprofenom
- aktivna razjeda želodca ali dvanajstnika, gastrointestinalna krvavitev ali perforacija ter bolniki s peptično razjedo v anamnezi
- hemofilija ali druge hemoragične motnje
- huda jetrna ali ledvična odpoved
- hudo srčno popuščanje
- sočasna uporaba več kot 15 mg metotreksata na teden (glejte poglavje 4.5)
- zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošni:

- Zdravila Excedrinil bolniki ne smejo jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino ali paracetamol.
- Kot pri drugih akutnih oblikah zdravljenja migrene, moramo pred začetkom zdravljenja ob sumu na migreno pri bolnikih, ki jim diagnoza migrene v preteklosti še ni bila postavljena ali imajo migreno, ki se kaže z neznačilnimi simptomi, izključiti druga, potencialno resna nevrološka obolenja.
- Bolniki, pri katerih več kot 20 % napadov migrene spremlja bruhanje ali morajo pri več kot 50 % napadov migrene mirovati leže, ne smejo uporabljati zdravila Excedrinil.
- Če se pri bolniku po prvem odmerku 2 tablet zdravila Excedrinil migrena ne ublaži, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.
- Zdravila ne smejo uporabljati bolniki, ki so imeli v zadnjih 3 mesecih več kot 10 dni na mesec glavobol. Pri tovrstnih bolnikih je glavobol verjetno posledica pretirane uporabe zdravil in moramo zdravljenje prekiniti. Poleg tega se morajo ti bolniki posvetovati z zdravnikom.
- Previdnost je potrebna pri bolnikih s tveganjem za dehidracijo (npr. zaradi slabosti, diareje ali pred oz. po večji operaciji).
- Zdravilo Excedrinil lahko zaradi svojih farmakodinamičnih lastnosti prekrije znake in simptome okužbe.

Zaradi prisotnosti acetilsalicilne kisline:

- Zdravilo Excedrinil morajo previdno uporabljati bolniki, ki imajo protin, zmanjšano delovanje ledvic ali jeter, so dehidrirani, imajo nenadzorovano hipertenzijo, pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze ali sladkorno bolezen.
- Zdravilo Excedrinil lahko zveča nagnjenost h krvavitvam med in po kirurških posegih (vključno z manjšimi posegi, kot je npr. ekstrakcija zob), saj acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov.
- Brez zdravnikovega nadzora bolniki zdravila Excedrinil ne smejo jemati skupaj z antikoagulanti ali drugimi zdravili, ki zavirajo agregacijo trombocitov (glejte poglavje 4.5). Bolnike z motnjami v hemostazi moramo skrbno spremljati. Previdnost je potrebna tudi v primeru metroragije ali menoragije.
- Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Excedrinil, je treba zdravljenje takoj prekiniti, če se pojavi gastrointestinalna (GI) krvavitev ali razjeda. O GI krvavitvi, razjedi ali perforaciji, ki je lahko usodna, so poročali pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Pojavijo se lahko kadarkoli v času zdravljenja, z opozorilnimi simptomi ali brez, tudi brez predhodnih resnih GI obolenj v anamnezi. Običajno so posledice pri starejših bolnikih resnejše. Tveganje za GI krvavitev je lahko povečano pri sočasnem uživanju alkohola, kortikosteroidov in nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.5).
- Zdravilo Excedrinil lahko povzroči bronhospazem in sproži poslabšanje astme (t. i. intoleranca za analgetike/z analgetiki povzročena astma) ali druge preobčutljivostne reakcije. Dejavniki tveganja so bronhialna astma, sezonski alergijski rinitis, nosni polipi, kronična obstruktivna pljučna bolezen ali kronične okužbe dihal (posebej v povezavi s simptomi, podobnimi alergijskemu rinitisu). To velja tudi za bolnike, pri katerih se pojavijo alergijske reakcije (npr. kožne reakcije, srbenje, urtikarija) tudi na

druge snovi. Pri teh bolnikih je priporočljiva posebna previdnost (pripravljenost na nujno medicinsko pomoč).

- Zdravila Excedrinil ne smejo uživati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, razen če ni zdravilo posebej indicirano, saj pri otrocih in mladostnikih obstaja možna povezava med jemanjem acetilsalicilne kisline in Reyevim sindromom. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki prizadene možgane in jetra ter je lahko smrtna.
- Acetilsalicilna kislina lahko vpliva na rezultate testov delovanja ščitnice, pri katerih določimo lažno nizke koncentracije levotiroksina (T₄) ali trijodtironina (T₃) (glejte poglavje 4.5).

Zaradi prisotnosti paracetamola:

- Zdravila Excedrinil bolniki ne smejo jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol.
- Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter ali bolniki, ki so odvisni od alkohola, morajo biti pri jemanju zdravila Excedrinil previdni.
- Tveganje za toksične učinke paracetamola se lahko poveča, če bolniki jemljejo tudi druga zdravila s potencialno hepatotoksičnimi učinki ali zdravila, ki inducirajo mikrosomske encime v jetrih (npr. rifampicin, izoniazid, kloramfenikol, hipnotiki in antiepileptiki, vključno s fenobarbitalom, fenitoinom in karbamazepinom). Pri bolnikih z zlorabo alkohola v anamnezi obstaja veliko tveganje za jetrno okvaro (glejte poglavje 4.5).

Zaradi prisotnosti kofeina:

- Bolniki s protinom, hipertirozo in aritmijo morajo zdravilo Excedrinil jemati previdno.
- Bolniki morajo v času jemanja zdravila Excedrinil omejiti uporabo pripravkov, ki vsebujejo kofein, saj lahko prevelika količina zaužitega kofeina povzroči živčnost, razdražljivost, nespečnost in občasno hitro bitje srca.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije med posameznimi sestavinami zdravila in drugimi snovmi so dobro znane in ne kaže, da bi se te interakcije v primeru kombinirane uporabe spremenile. Z vidika varnosti ni pomembnih interakcij med acetilsalicilno kislino in paracetamolom.

Acetilsalicilna kislina (ASK)

<i>Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline z/s:</i>	<i>Možne posledice:</i>
drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili	Zaradi sinergističnih učinkov je povečano tveganje za GI razjede in krvavitve. Če je potrebna sočasna uporaba, moramo, če je primerno, razmisliti o zaščiti želodčne sluznice, da bi preprečili z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povzročene poškodbe prebavil. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
kortikosteroidi	Zaradi sinergističnih učinkov je povečano tveganje za GI razjede ali krvavitve. Priporočljivo je razmisliti o zaščiti želodčne sluznice pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ASK in kortikosteroide, še posebej pri starejših bolnikih. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
peroralnimi antikoagulanti (npr. derivati kumarina)	ASK lahko poveča antikoagulacijski učinek. Potrebno je klinično in laboratorijsko spremljanje časa krvavitve in protrombinskega časa. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
trombolitiki	Tveganje za krvavitve je povečano. Pomembno je, da zdravljenja z ASK ne začnemo še vsaj prvih 24 ur po zdravljenju z alteplazo pri bolnikih po akutni možganski kapi. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
heparinom	Tveganje za krvavitve je povečano. Potrebno je klinično in laboratorijsko spremljanje časa krvavitve. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
zaviralci agregacije trombocitov (tiklopidin,	Tveganje za krvavitve je povečano. Potrebno je klinično in laboratorijsko spremljanje časa krvavitve. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte

klopidogrel, cilostazol)	poglavje 4.4).
selektivnimi zaviralci privzema serotonina	Selektivni zaviralci privzema serotonina lahko pri sočasni uporabi z ASK vplivajo na koagulacijo ali delovanje trombocitov, kar lahko vodi do pogostejših krvavitve, še posebej v gastrointestinalnem traktu. Sočasni uporabi se moramo zato izogibati.
fenitoinom	ASK poveča serumske koncentracije fenitoina, zato jih moramo skrbno spremljati.
valproatom	ASK zavira presnovo valproata in lahko zato poveča njegovo toksičnost. Koncentracije valproata moramo skrbno spremljati.
antagonisti aldosterona (spironolakton, kanrenoat)	ASK lahko zmanjša učinkovitost antagonistov aldosterona, ker zavira izločanje natrija s sečem. Potrebno je skrbno spremljanje krvnega tlaka.
diuretiki Henlejeve zanke (npr. furosemid)	ASK lahko zmanjša učinkovitost diuretikov Henlejeve zanke zaradi kompeticije in zaviranja prostaglandinov v urinu. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo akutno ledvično odpoved, posebej pri dehidriranih bolnikih. Če bolniki prejemajo diuretik sočasno z ASK, je nujno potrebno zagotoviti zadostno hidracijo bolnika ter spremljati delovanje ledvic in krvni tlak, še posebej na začetku zdravljenja z diuretikom.
antihipertenzivi (zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti angiotenzina II, zaviralci kalcijevih kanalčkov)	ASK lahko zmanjša učinkovitost antihipertenzivov zaradi kompeticije in zaviranja prostaglandinov v urinu. Uporaba te kombinacije lahko povzroči akutno ledvično odpoved pri starejših ali dehidriranih bolnikih. Na začetku zdravljenja je priporočljivo redno spremljanje krvnega tlaka in delovanja ledvic, bolniki pa morajo biti tudi ustrezno hidrirani. V primeru sočasne uporabe z verapamilom moramo spremljati tudi čas krvavitve.
urikozuriki (npr. probenecid, sulfipirazon)	ASK lahko zmanjša učinkovitost urikozurikov zaradi zaviranja tubulne reabsorpcije, kar vodi do povečanja plazemskih koncentracij ASK.
metotreksatom ≤ 15 mg/teden	Tako kot vsa druga nesteroidna protivnetna zdravila tudi ASK zmanjša tubulno sekrecijo metotreksata, kar poveča njegove plazemske koncentracije in s tem tudi njegovo toksičnost. Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki metotreksata, sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3). Tveganje za medsebojno delovanje med metotreksatom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je treba upoštevati tudi pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, še posebej če imajo zmanjšano delovanje ledvic. Če je sočasno zdravljenje potrebno, moramo spremljati krvno sliko, delovanje jeter in ledvic, še posebej v prvih dneh zdravljenja.
sulfonilsečninami in insulinom	ASK poveča njihov hipoglikemični učinek, zato bo pri velikih odmerkih salicilatov morda potrebno zmanjšanje odmerka antidiabetika. Priporočljivo je pogostejše merjenje koncentracije glukoze v krvi.
alkoholom	Tveganje za GI krvavitve je povečano, zato se moramo tej kombinaciji izogibati.

Paracetamol

<i>Sočasna uporaba paracetamola z/s:</i>	<i>Možne posledice:</i>
induktorji jetrnih encimov ali potencialno hepatotoksičnimi snovmi (npr. alkohol, rifampicin, izoniazid, hipnotiki in antiepileptiki, vključno s fenobarbitalom,	Toksičnost paracetamola je povečana, kar lahko vodi do okvare jeter tudi pri sicer neškodljivih odmerkih paracetamola. Potrebno je spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba ni priporočljiva.

fenitoinom in karbamazepinom)	
kloramfenikolom	Paracetamol lahko poveča tveganje za zvišanje plazemskih koncentracij kloramfenikola. Sočasna uporaba ni priporočljiva.
zidovudinom	Paracetamol lahko poveča tveganje za nastanek nevtropenije, zato je potrebno spremljanje hematoloških parametrov. Sočasna uporaba ni priporočljiva, razen če jo nadzoruje zdravnik.
probenecidom	Probenecid zmanjša očistek paracetamola, zato moramo odmerke paracetamola pri sočasni uporabi s probenecidom zmanjšati. Sočasna uporaba ni priporočljiva.
peroralnimi antikoagulanti	Ponavljajoči se odmerki paracetamola, ki jih bolnik jemlje več kot en teden, povečajo antikoagulacijski učinek. Posamezni odmerki paracetamola nimajo pomembnega vpliva.
propantelinom ali drugimi zdravili, ki upočasnijo praznjenje želodca	Ta zdravila zakasnijo absorpcijo paracetamola, zato je lahko učinek lajšanja bolečine zakasnen in zmanjšan.
metoklopramidom ali drugimi zdravili, ki pospešijo praznjenje želodca	Te zdravilne učinkovine pospešijo absorpcijo paracetamola, povečajo njegovo učinkovitost in pospešijo nastop analgezije.
holestiraminom	Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola, zato je za doseganje kar največjega analgetičnega učinka holestiramin potrebno vzeti vsaj 1 uro po zaužitju paracetamola.

Kofein

<i>Sočasna uporaba kofeina z/s:</i>	<i>Možne posledice:</i>
hipnotiki (npr. benzodiazepini, barbiturati, antihistaminiki, itd.)	Sočasna uporaba lahko zmanjša hipnotični učinek ali zmanjša antikonvulzivne učinke barbituratov. Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba potrebna, bo kombinacija morda bolj učinkovita zjutraj.
litijem	Ker lahko kofein poveča ledvični očistek litija, pride pri prekinitvi zdravljenja s kofeinom do povečanja serumskih koncentracij litija. V takem primeru bo morda potrebno zmanjšati tudi odmerek litija. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.
disulfiramom	Alkoholike, ki se zdravijo z disulfiramom, moramo opozoriti, naj se izogibajo sočasni uporabi kofeina, da bi se tako izognili poslabšanju sindroma alkoholne abstinence zaradi s kofeinom inducirane kardiovaskularne in cerebralne ekscitacije.
derivati efedrina	Uporaba derivatov efedrina skupaj s kofeinom lahko poveča možnost za nastanek odvisnosti. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.
simpatikomimetiki ali levotiroksinom	Zaradi sinergističnega učinka lahko ta kombinacija zdravil poveča tahikardni učinek. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.
teofilinom	Sočasna uporaba lahko zmanjša izločanje teofilina.
protimikrobnimi zdravili kinolonskega tipa (ciprofloksacin, enoksacin in pipemidinska kislina), terbinafinom, cimetidinom,	Zaradi inhibicije presnovne poti citokroma P-450 v jetrih se biološki razpolovni čas kofeina podaljša. Bolniki z jetrnimi obolenji, srčnimi aritmijami ali latentno epilepsijo se morajo izogibati jemanju kofeina.

fluvoksaminom in peroralnimi kontraceptivi	
nikotinom, fenitoinom in fenilpropanolaminom	Nikotin, fenitoin in fenilpropanolamin skrajšajo biološko razpolovno dobo izločanja kofeina.
klozapinom	Kofein poveča serumsko koncentracijo klozapina zaradi potencialnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij. Potrebno je spremljanje serumskih koncentracij klozapina. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.

Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih testov

- Veliki odmerki ASK lahko vplivajo na rezultate nekaterih klinično-kemičnih laboratorijskih preiskav.
- Jemanje paracetamola lahko vpliva na rezultate merjenja sečne kisline z metodo s fosfovolframovo kislino in merjenja glikemije v krvi z glukoza-oksidadno/peroksidazno metodo.
- Kofein lahko popolnoma spremeni učinek dipiridamola na miokardni pretok krvi in tako vpliva na rezultate tega testa. Priporočljivo je, da bolnik 8 do 12 ur pred testom ne uživa kofeina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nimamo na voljo zadostnih podatkov o uporabi zdravila Excedrinil pri nosečnicah. Študij na živalih s kombinacijo acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Acetilsalicilna kislina

Ker zdravilo Excedrinil vsebuje acetilsalicilno kislino, je njegova uporaba v tretjem trimesečju kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna tudi pri uporabi v prvih dveh trimesečjih nosečnosti.

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za splav ter malformacije srca in gastroshizo po uporabi inhibitorja sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Obstaja verjetnost, da tveganje narašča z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih je uporaba inhibitorja sinteze prostaglandinov pogosteje vodila do izgube zarodka pred in po implantaciji ter smrti zarodka ali ploda. Poleg tega so pri živalih, ki so v obdobju organogeneze prejemale inhibitorje sinteze prostaglandinov, poročali o večji incidenci različnih malformacij, vključno s srčnožilnimi. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti bolnice acetilsalicilne kisline ne smejo jemati, razen če je to nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporabljajo ženske, ki bi rade zanosile, ali ženske v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenje čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko pri vseh inhibitorjih sinteze prostaglandinov opazimo naslednje učinke:

Pri plodu:

- kardiopulmonalna toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
- motnja v delovanju ledvic, ki lahko napreduje do ledvične odpovedi z oligohidramnijem.

Pri materi in novorojenčku:

- ob koncu nosečnosti se lahko podaljša čas krvavitve zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;
- zaviranje krčenja maternice, kar vodi do kasnejšega ali podaljšanega poroda.

Posledično je acetilsalicilna kislina kontraindicirana v tretjem trimesečju nosečnosti.

Vpliv na plodnost

Na voljo je nekaj dokazov, ki kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, zmanjšajo plodnost ženske preko vpliva na ovulacijo. Ta učinek je po prekinitvi zdravljenja reverzibilen.

Paracetamol

Epidemiološke študije kažejo, da lahko paracetamol v normalnih terapevtskih odmerkih uporabljamo med nosečnostjo, vendar pa je potrebno pred tem skrbno pretehtati koristi in tveganja.

Kofein

Nosečnicam svetujemo, da čimbolj omejijo vnos kofeina, ker podatki kažejo, da predstavljajo učinki kofeina pri plodu potencialno tveganje.

Dojenje

Salicilati, paracetamol in kofein se izločajo v materino mleko. Prisotnost kofeina v mleku lahko vpliva na vedenje doječega otroka (razdražljivost, motnje spanja). Če materino mleko vsebuje salicilate, obstaja možnost neželenih učinkov na delovanje trombocitov pri dojenčku (lahko povzroča blage krvavitve), čeprav niso poročali o tovrstnem primeru. Prav tako je potrebna previdnost pri uporabi ASK zaradi možnosti razvoja Reyevega sindroma pri dojenčkih. Zato uporaba zdravila Excedrinil v času dojenja ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Če bolnik opazi neželene učinke, kot sta omotica ali dremavost, ne sme voziti ali upravljati s stroji. Čim prej naj se posvetuje z zdravnikom.

4.8 Neželeni učinki

Številni od spodaj navedenih učinkov so nedvomno povezani z velikostjo odmerka in se med posamezniki razlikujejo.

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v 16 kliničnih študijah z enkratnimi odmerki zdravila Excedrinil, v katerih je sodelovalo 4809 posameznikov. V študijah so preučevali učinkovitost zdravila Excedrinil pri zdravljenju migrene, glavobola ali bolečine po ekstrakciji zoba. Neželeni učinki so tisti učinki, pri katerih je možna povezava z jemanjem zdravila Excedrinil. Navedeni so po padajoči pogostnosti po organskih sistemih v okviru klasifikacije MedDRA.

Preglednica 1: Neželeni učinki v preskušanjih z enkratnimi odmerki zdravila Excedrinil, pri katerih je možna povezava z jemanjem zdravila, navedeni po organskih sistemih v okviru klasifikacije MedDRA in po pogostnosti

Klasifikacija MedDRA po organskih sistemih	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Infekcijske in parazitske bolezni			faringitis
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje	živčnost		
		nespečnost	
			tesnoba
			evforično razpoloženje
			napetost
Bolezni živčevja	omotica		
		tremor	
		parestezija	
		glavobol	
			disgevizija
			motnje pozornosti
			amnezija
			nenormalna koordinacija
			hiperestezija
			sinusni glavobol

Klasifikacija MedDRA po organskih sistemih	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Očesne bolezni			boleče oko
			motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus	
Srčne bolezni		aritmija	
Žilne bolezni			vročinski oblivi
			motnje perifernega žilja
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa
			hipoventilacija
			rinoreja
Bolezni prebavil	slabost		
	bolečine v trebuhu		
		suha usta	
		diareja	
		bruhanje	
			spahovanje
			flatulenca
			disfagija
			oralna parestezija
			hipersekcija sline
Bolezni kože in podkožja			hiperhidroza
			pruritus
			urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišično-skeletna togost
			bolečina v vratu
			bolečina v hrbtu
			mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	
		občutek živčnosti	
			astenija
			bolečine v prsnem košu
Preiskave		povišana srčna frekvenca	

Izkušnje z zdravilom v času trženja

Spontana poročila o neželenih učinkih zdravila v času trženja so bila zbrana v obdobju >16 let. Neželeni učinki zdravila, ki so se pokazali v času trženja in predhodno niso omenjeni v poglavju 4.8 ter so o njih poročali pri ≥1 % primerov ali so opredeljeni kot medicinsko pomembni, so povzeti v spodnji preglednici. Ti podatki so zbrani na osnovi sistema spontanih poročil, zato pogostnosti ni mogoče zanesljivo določiti. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v času njegovega trženja zato ni znana.

Preglednica 2: Neželeni učinki iz spontanih postmarketinških raziskav

Organski sistem	Pogostejši izrazi
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	nemir
Bolezni živčevja	migrena, somnolenca
Bolezni kože in podkožja	eritem, izpuščaj, angioedem, multiformni eritem
Srčne bolezni	palpitacije

Žilne bolezni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, astma
Bolezni prebavil	bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, bolečina v trebuhu, GI krvavitve (vključno s krvavitvami v zgornjem delu GI trakta, želodčne krvavitve, krvavitev pri želodčni razjedi, krvavitve pri razjedi dvanajstnika, rektalne krvavitve), GI razjeda (vključno z želodčno razjedo, razjedo dvanajstnika, razjedo na debelem črevesu, peptično razjedo)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	odpoved jeter
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje, nenormalno počutje

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali, da se pri uporabi fiksne kombinacije v skladu z navodili obseg in vrsta neželenih učinkov posameznih učinkovin stopnjujeta ali se njihov spekter razširi.

Tveganje za krvavitve je povečano 4 do 8 dni po jemanju acetilsalicilne kisline. Hude krvavitve (npr. intracerebralne krvavitve) so zelo redke, pojavljajo se predvsem pri bolnikih z nezdravljeno hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem z antikoagulantmi. V posameznih primerih lahko to ogroža življenje bolnika.

4.9 Preveliko odmerjanje

Povezano z acetilsalicilno kislino:

Simptomi blage zastrupitve s salicilati vključujejo omotico, tinitus, gluhoto, potenje, slabost in bruhanje, glavobol ter zmedenost. Ti simptomi se lahko pojavijo pri plazemskih koncentracijah od 150 do 300 mikrogramov/ml. Simptome lahko nadzorujemo z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja.

Hujša zastrupitev se pojavi pri koncentracijah nad 300 mikrogramov/ml. Simptomi izrazitega prevelikega odmerjanja so hiperventilacija, povišana telesna temperatura, nemirnost, ketoza, respiratorna alkalozna in metabolična acidoza. Depresija osrednjega živčnega sistema lahko vodi do kome. Lahko pride tudi do kardiovaskularnega kolapsa in odpovedi dihanja.

Zdravljenje izrazitega prevelikega odmerjanja

Bolnika moramo prepeljati v bolnišnico.

Če sumimo, da je bolnik v zadnji uri zaužil več kot 120 mg salicilata/kg telesne mase, mu moramo peroralno dajati ponavljajoče se odmerke aktivnega oglja.

Pri bolnikih, ki so zaužili več kot 120 mg salicilata/kg, moramo izmeriti plazemske koncentracije, čeprav resnosti zastrupitve ne moremo določiti samo na osnovi teh. V enaki meri moramo upoštevati tudi klinične in biokemične parametre.

Če so plazemske koncentracije večje od 500 mikrogramov/ml (350 mikrogramov/ml pri otrocih, mlajših od 5 let), lahko izločanje salicilatov iz plazme pospešimo z alkalizacijo urina, ki jo dosežemo z intravenskim dajanjem natrijevega hidrogenkarbonata.

Če so plazemske koncentracije salicilatov večje od 700 mikrogramov/ml (lahko tudi nižje pri otrocih ali starejših bolnikih) ali če je prisotna huda metabolična acidoza, sta metodi izbora za pospešeno odstranjevanje salicilatov iz plazme hemodializa ali hemoperfuzija.

Povezano s paracetamolom:

Preveliko odmerjanje (skupaj >10 g pri odraslih ali >150 mg/kg pri enkratnem odmerku) lahko povzroči jetrno citolizo, ki lahko vodi do popolne in ireverzibilne nekroze (odpoved jeter, metabolična acidoza, ledvična odpoved) ter na koncu do kome in včasih tudi smrti. Manj pogosto se lahko razvije tudi nekroza ledvičnih tubulov.

Zgodnji znaki prevelikega odmerjanja (zelo pogosti so slabost, bruhanje, anoreksija, bledica, letargija in potenje) se običajno pokažejo v prvih 24 urah.

Bolečina v trebuhu je lahko prvi znak okvare jeter, ki običajno v prvih 24 do 48 urah ni prisotna, in je lahko zakasnjena tudi za 4 do 6 dni po zaužitju.

Pri bolnikih je tveganje za zastrupitev večje, če sočasno jemljejo zdravila, ki inducirajo encime, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin in šentjanževka, če imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali so podhranjeni.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Če sumimo, da je bolnik v zadnji uri zaužil več kot 150 mg paracetamola/kg, mu moramo peroralno dajati ponavljajoče se odmerke aktivnega oglja. Če pa bo bolnik v nadaljevanju peroralno prejemal antidot acetilcistein ali metionin, je najbolje, da aktivno oglje odstranimo iz želodca in tako preprečimo, da bi zmanjšal absorpcijo antidota.

Antidoti

Čim prej po zaužitju moramo bolniku intravensko ali peroralno aplicirati N-acetilcistein. Ta je najbolj učinkovit v prvih 8 urah po zaužitju prevelikega odmerka, nato pa se njegov učinek progresivno zmanjšuje. Kljub temu se je izkazalo, da je zdravljenje z N-acetilcisteinom koristno tudi do 24 ur in več po zaužitju. Metionin je najbolj učinkovit prvih 10 ur po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola. Poškodba jeter je pogostejša in hujša, če zdravljenje z metioninom začnemo več kot 10 ur po zaužitju. Absorpcija metionina se lahko zmanjša, če bolnik bruha ali če je prejel aktivno oglje.

Povezano s kofeinom:

Pogosti simptomi prevelikega odmerjanja kofeina vključujejo tesnobo, živčnost, nemir, nespečnost, razburjenje, trzanje mišic, zmedenost in konvulzije. Pri velikih odmerkih kofeina se lahko pojavi tudi hiperglikemija. Kardialni simptomi vključujejo tahikardijo in srčno aritmijo. Simptome nadzorujemo z zmanjšanjem ali prekinitvijo vnosa kofeina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; salicilna kislina in njeni derivati
Oznaka ATC: N02B A51.

Acetilsalicilna kislina ima analgetične, antipiretične in protivnetne lastnosti, predvsem zaradi zaviranja biosinteze prostaglandinov in tromboksanov iz arahidonske kisline z ireverzibilnim acetiliranjem encimov ciklooksigenaze (COX).

Paracetamol ima analgetične in antipiretične lastnosti, vendar v nasprotju z acetilsalicilno kislino ne zavira agregacije trombocitov.

Dodatek kofeina poveča antinociceptivne učinke acetilsalicilne kisline in paracetamola.

Študije pri zdravljenju migrene

Učinkovitost zdravila Excedrinil v obliki tablet pri zdravljenju akutnih napadov migrene je bila potrjena v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah z enkratnimi odmerki in v 2 dvojno slepih, s placebom in drugimi zdravilnimi učinkovinami (enkrat v primerjavi s 400 mg ibuprofena in drugič v primerjavi s 50 mg sumatriptana) nadzorovanih študijah z enkratnimi odmerki.

Raziskave so pokazale učinkovitost zdravila Excedrinil pri lažšanju simptomov migrene, kot so glavobol, slabost in občutljivost za svetlobo in zvok.

Študije pri zdravljenju glavobola

Učinkovitost zdravila Excedrinil v obliki tablet pri zdravljenju epizodičnega tenzijskega glavobola so preučevali v 4 neodvisnih, multicentričnih, dvojno slepih navzkrižnih študijah, kjer so zdravilo primerjali s 1000 mg paracetamola in s placebom. V celotnem obdobju opazovanja je bilo v vseh teh študijah zdravilo Excedrinil v vseh primerih bolj učinkovito od placeba in od posamičnih zdravilnih učinkovin, ki so jih uporabili za primerjavo, pri tem pa upoštevali vsa merila učinkovitosti pri intenziteti bolečine in njenem lažšanju.

V drugem multicentričnem, dvojno slepem kliničnem preskušanju so pri zdravljenju glavobola tenzijskega tipa primerjali nastop analgezije pri zdravilu Excedrinil, placebo in 400 mg ibuprofena. V tej študiji so pri

bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Excedrinil, poročali o bistveno učinkovitejšem lajšanju bolečine kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Učinek pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Excedrinil je bil daljši za 15 minut pa do 4 ur. Ta ugotovitev je bila očitna tako pri lajšanju bolečine kakor tudi pri splošni odzivnosti bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Acetilsalicilna kislina

Absorpcija po peroralnem odmerku je običajno hitra in popolna. Acetilsalicilna kislina se v gastrointestinalnem traktu, jetrih in krvi hidrolizira do salicilata ter se nato naprej presnavlja predvsem v jetrih.

Paracetamol

Paracetamol se hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta in največje plazemske koncentracije doseže okoli 30 minut do 2 uri po zaužitju. Presnavlja se v jetrih in se izloča s sečem predvsem v obliki konjugata z glukuronidom ali s sulfatom. Manj kot 5 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja je med 1 in 4 urami. V območju običajnih terapevtskih koncentracij je njegova vezava na plazemske beljakovine zanemarljiva, vendar se z naraščanjem plazemskih koncentracij vezava povečuje.

Stranski hidroksilirani presnovek, ki običajno nastaja v jetrih v zelo majhnih količinah z oksidazami z mešanim delovanjem in se običajno v jetrih detoksicira s konjugacijo z glutationom, se pri prevelikem odmerjanju paracetamola lahko akumulira in povzroči poškodbo jeter.

Kofein

Kofein se po peroralni aplikaciji popolnoma in hitro absorbira in na tešče doseže največje plazemske koncentracije 5 do 90 minut po odmerjanju. Dokazi o predsistemi presnovi niso na voljo. Izločanje poteka pri odraslih skoraj v celoti preko presnove v jetrih.

Pri odraslih obstaja pomembna razlika med posamezniki v hitrosti izločanja. Povprečni razpolovni čas izločanja iz plazme je 4,9 ure, območje pa je od 1,9 do 12,2 ure. Kofein se porazdeljuje v vseh telesnih tekočinah. Povprečna vezava kofeina na plazemske beljakovine je 35 %.

Kofein se skoraj v celoti presnavlja z oksidacijo, demetilacijo in acetilacijo ter se izloča s sečem. Glavni presnovki so 1-metilksantin, 7-metilksantin, 1,7-dimetilksantin (paraksantin). Stranski presnovki so 1-metil sečna kislina in 5-acetilamino-6 formilamino-3-metiluracil (AMFU).

Kombinacija

Kombinacija treh zdravilnih učinkovin vsebuje majhno količino posamezne učinkovine, zato ne pride do nasičenja v procesih izločanja, kar bi lahko posledično povečalo tveganje za podaljšanje razpolovnega časa in povečanje toksičnosti.

Farmakokinetični podatki fiksne kombinacije acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina so v skladu s farmakokinetičnimi profili, ki so jih določili za vsako učinkovino posebej ali za kombinacijo posameznega analgetika s kofeinom.

Kritične interakcije med acetilsalicilno kislino, paracetamolom in kofeinom niso znane niti ni znano povečano tveganje za interakcije z drugimi zdravili zaradi uporabe kombinacije. Ugotovitve o farmakokinetiki zdravila Excedrinil so bile v skladu s pričakovanji. Med tremi zdravilnimi učinkovinami niso opazili interakcij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri številnih živalskih vrstah so dokazali, da imajo salicilati teratogeni učinek v odmerkih, ki so toksični za samico (npr. malformacije srca in skeleta, shize). Poročali so o težavah pri implantaciji, o embriotoksičnih in fetotoksičnih učinkih ter motnjah v sposobnosti učenja pri potomcih po prenatalni izpostavljenosti.

Študije na živalih so pokazale, da ima kofein pri velikih odmerkih, ki so toksični tudi za samico, teratogene učinke.

Dodatni predklinični podatki, poleg tistih, ki so že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, niso na voljo. Za informacije o uporabi pri ljudeh ter v času nosečnosti in dojenja glejte poglavji 4.3 in 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

delno substituirana hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza (E460)
stearinska kislina

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol
benzojska kislina (E210)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni beli neprozorni ali transparentni pretisni omoti iz PVC/PCTFE/PVC s plastjo lakirane aluminijaste folije na zadnji strani.

Velikosti pakiranja: 10, 16, 20 in 32 filmsko obloženih tablet
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Consumer Health GmbH
Zielstattstrasse 40
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

10 filmsko obloženih tablet: 5363-I-2283/11

16 filmsko obloženih tablet: 5363-I-2284/11

20 filmsko obloženih tablet: 5363-I-2285/11

32 filmsko obloženih tablet: 5363-I-2286/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

5. 1. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 12. 2011