

ОДОБР-АС!

ДАТА... 8004 / СВ. 03. 2010

РГ-20100147

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Екседрин 250 mg/250 mg/65 mg филмирани таблетки

Excedrin 250 mg/250 mg/65 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 250 mg ацетилсалицилова киселина, 250 mg парацетамол и 65 mg кофеин.

Помощни вещества: За пълния списък с помощни вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бяла, продълговата филмирана таблетка с вдлъбнато релефно изображение на буквата „Е“ от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За бързо облекчаване на главоболие и на мигренозни пристъпи със или без аура.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни (над 18 години)

При главоболие

Обичайната препоръчителна доза е 1 таблетка. Допълнителна таблетка може да се приеме с интервал 4-6 часа между дозите. В случай на по-силна болка е възможно да се вземат 2 таблетки на един прием. При необходимост може да се приемат още 2 таблетки на 4-6-часов интервал.

ЕКСЕДРИН е предназначен за епизодична употреба с не повече от 4-дневна продължителност при главоболие.

При мигрена

Вземете 2 таблетки при поява на симптомите. При необходимост може да се приемат още 2 таблетки на 4-6-часов интервал между дозите.



ЕКСЕДРИН е предназначен за епизодична употреба с не повече от 3-дневна продължителност при мигрена. И в двата случая – главоболие и мигрена - приемът на ЕКСЕДРИН трябва да се сведе до 6 таблетки в рамките на 24 часа. Медикаментът не бива да се използва по-продължително време и в по-големи дози без консултация с лекар.

Да се изпива пълна чаша вода с всяка доза.

Деца и юноши (под 18 години)

Безопасността и ефикасността на ЕКСЕДРИН при деца и юноши не е установена. Ето защо не се препоръчва употребата му при деца под 18 години (виж т. 4.4.).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Поради съображения от медицински характер ЕКСЕДРИН трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст, особено при такива с ниско тегло.

Пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност

Не е оценявано влиянието на чернодробните и бъбречните заболявания върху фармакокинетиката на ЕКСЕДРИН. Поради механизма на действие на ацетилсалициловата киселина и парацетамол може да се стигне до задълбочаване на бъбречната и чернодробната недостатъчност. Екседрин е противопоказан при пациенти с тежкостепенна бъбречна и чернодробна недостатъчност (виж т. 4.3.) и трябва да се използва внимателно при болни с леко- до средностепенна чернодробна недостатъчност.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина, парацетамол, кофеин или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1. Пациенти, при които пристъпите на астма, уртикария или остър ринит се провокират от ацетилсалицилова киселина или от друго нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), например Ibuprofen.
- Активна стомашна или дуоденална язва, кървене или перфорация и при пациенти с пептична язва в личната анамнеза.
- Хемофилия или хеморагична диатеза
- Тежкостепенна бъбречна и чернодробна недостатъчност.
- Тежкостепенна сърдечна недостатъчност.
- Прием на повече от 15 mg метотрексат на седмица (виж т. 4.5).
- Последен триместър на бременността (виж т. 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

- ЕКСЕДРИН не трябва да се приема заедно с други лекарствени продукти, съдържащи ацетилсалицилова киселина или парацетамол.

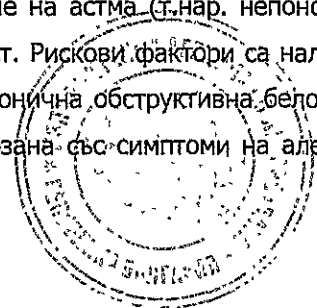


Както при всяко лечение на мигренозен пристъп,, преди да започне терапията с ЕКСЕДРИН при пациенти, които не са с диагностицирана мигрена, но подозират, че имат такава или имат мигрена с атипични симптоми, много внимателно трябва да се направи преценка, за да се изключат други потенциално сериозни неврологични заболявания.

- Болни, при които болката е съпроводена с повръщане в повече от 20% от случаите на мигренозни пристъпи, или тези, които остават на легло в повече от 50% от случаите на мигренозни пристъпи, не трябва да приемат ЕКСЕДРИН.
- Пациент, който не е почувствал облекчение на болката след приема на първите две таблетки, е добре да се консултира с лекар.
- Този продукт не трябва да се използва от болни, които най-малко през последните три месеца са имали главоболие повече от 10 дни в месеца. При тези пациенти трябва да се подозира главоболие поради свръхупотреба на медикаменти. Ето защо лечението трябва да се прекрати и да се направи консултация с лекар.
- Внимателно да се подхожда при болни, изложени на риск от дехидратиране (поради повръщане, диария, преди или след голяма операция).
- ЕКСЕДРИН може да маскира признаците и симптомите на инфекция поради фармакодинамичните си свойства.

Поради наличие на ацетилсалицилова киселина

- ЕКСЕДРИН трябва да се използва с особено внимание при пациенти, страдащи от подагра, увредена бъбречна функция, смущения във функциите на черния дроб, дехидратация, неконтролирана хипертония, дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа и захарен диабет.
- ЕКСЕДРИН може да доведе до засилване на кръвотечението по време на и след хирургична интервенция (включително при малки по обем операции, например изваждане на зъб) поради инхибиторния ефект на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация.
- ЕКСЕДРИН не бива да се приема заедно с антикоагуланти или антиагреганти, без лекарско наблюдение (виж т. 4.5). Пациенти с отклонения в хемостазата трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Специално внимание да се обръща в случаи на метрорагия или менорагия.
- При гастроинтестинално кървене, улцерация или перфорация приемът на ЕКСЕДРИН трябва да бъде преустановен незабавно. Гастроинтестинално кървене, улцерация или перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при употреба на всички НСПВС и могат да се случат по всяко време на лечението със или без предупредителни симптоми или предшестваща анамнеза за сериозни гастроинтестинални нарушения. Последствията са по-сериозни при пациенти в старческа възраст. Рискът от гастроинтестинален кръвоизлив може да се повиши и от употребата на алкохол, кортикостероиди и НСПВС (виж т. 4.5).
- ЕКСЕДРИН може да провокира бронхоспазъм и да индуцира обостряне на астма (т.нар. непоносимост към аналгетици, аспиринова астма) или други реакции на свръхчувствителност. Рискови фактори са наличието на бронхиална астма, сезонен алергичен ринит, полипи в носната кухина, хронична обструктивна белодробна болест или хронична инфекция на респираторния тракт (особено ако е свързана със симптоми на алергичен



ринит). Това също се отнася за пациенти, развили алергични реакции (например кожни реакции, сърбеж, уртикария) към други вещества. Необходимо е специално внимание при такива болни (готовност за спешно реагиране).

- ЕКСЕДРИН не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 години, освен ако няма специфични показания. Има възможна връзка между прилагането на ацетилсалициловата киселина и появата на синдрома на Рей, когато тя е прилагана при деца и юноши. Синдромът на Рей е рядко срещано заболяване, води до увреждане на мозъка и черния дроб и може да бъде фатално.

- Ацетилсалициловата киселина може да повлияе резултатите от изследвания на хормоните на щитовидната жлеза, като доведе до отчитане на лъжливи концентрации на тироксин (T₄) или трийодтиронин (T₃) (виж т. 4.5).

Поради наличие на парацетамол

ЕКСЕДРИН не трябва да се приема с други медикаменти, съдържащи парацетамол.

- ЕКСЕДРИН да се използва с особено внимание при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция и алкохолна зависимост.

- Рискът от проява на тосичност от страна на парацетамол може да се увеличи при болни, приемащи други хепатотоксични медикаменти или такива, които индуцират чернодробните микрозомални ензими (например рифампицин, изониазид, хлорамфеникол, хипнотици и антиепилептици, включително фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин). Пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол са изложени на особен риск от увреждане на черния дроб (виж т. 4.5).

Поради наличие на кофеин

- ЕКСЕДРИН трябва да се прилага внимателно при пациенти с подагра, хипертиреозидизъм и аритмия.
- Болните, приемащи ЕКСЕДРИН, трябва да ограничат консумацията на хранителни продукти и напитки, съдържащи кофеин, тъй като допълнително поетият кофеин може да предизвика нервност, раздразнителност, безсъние и в по-редки случаи – сърцебиене.

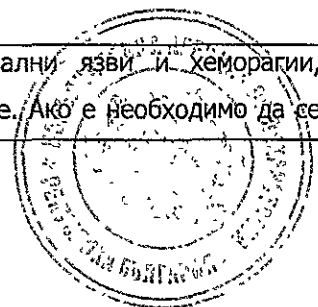
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствените взаимодействия на всяка една от съставките на ЕКСЕДРИН с други вещества са добре проучени и няма индикации, че те може да се променят при комбинирано приложение.

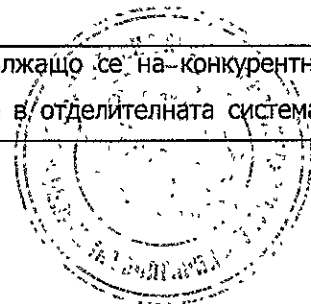
Няма взаимодействие между ацетилсалициловата киселина и парацетамола, което да влияе върху профила на безопасност на продукта.

Ацетилсалицилова киселина (АСК)

<i>Комбинация на ацетилсалицилова киселина с:</i>	<i>Възможни взаимодействия:</i>
Други нестероидни противовъзпалителни	Съществува повишен риск от гастроинтестинални язви и хеморагии, дължащ се на ефектите от съвместното действие. Ако е необходимо да се



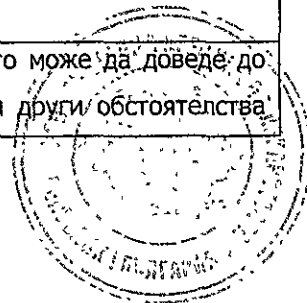
медикаменти (НСПВС)	прилагат едновременно там, където е възможно, трябва да се използва гастропротекция за профилактика на гастроинтестинални увреждания, предизвикани от НСПВС. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Кортикостероиди	Съществува повишен риск от гастроинтестинални перфорации и кръвоизливи, дължащи се на синергичното действие. Препоръчително е да се използва гастропротекция при пациенти, приемащи АСК и кортикостероиди, особено при по-възрастните. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Орални антикоагуланти (например деривати на кумарина)	АСК може да потенцира антикоагулантния ефект. Необходими са клиничен и лабораторен мониторинг по време на кървенето, като протромбиновото време трябва да се проследява. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Тромболитици	Има повишен риск от кървене. Не трябва да се предприема лечение с АСК през първите 24 часа след терапия с alteplase при пациенти, с мозъчен кръвоизлив. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Хепарин	Има повишен риск от кървене. Необходими са клиничен и лабораторен мониторинг на време на кървенето. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Инхибитори на тромботичната агрегация (тиклопидин, клопидогрел, цилостазол)	Има повишен риск от кървене. Необходими са клиничен и лабораторен мониторинг по време на кървенето. Не се препоръчва едновременната употреба (виж т. 4.4).
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина	Могат да повлияят коагулацията или функцията на тромбоцитите при едновременна употреба с АСК и да доведат до увеличаване на възможността от поява на кръвоизливи по принцип, а в частност – и до гастроинтестинален кръвоизлив. Не се препоръчва едновременната употреба.
Фенитоин	АСК повишава неговите серумни нива. Ето защо е необходимо той да бъде надлежно мониториран.
Валпроат	АСК инхибира неговия метаболизъм и така повишава токсичността му. Ето защо е необходимо нивото му да бъде внимателно мониторирано.
Алдостеронови анта- гонисти (спиронолактон, канреноат)	АСК може да редуцира тяхната активност, което се дължи на инхибиране на екскрецията на натрий чрез урината. Ето защо кръвното налягане е необходимо да бъде надлежно мониторирано.
Бримкови диуретици (фуросемид)	АСК може да редуцира тяхната активност, дължащо се на конкурентно свързване и инхибиране на простагландините в отделителната система.



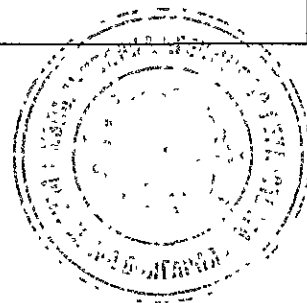
	Нестероидните противовъзпалителни средства могат да предизвикат остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти. Ако се вземат диуретици едновременно с АСК, трябва да се осигури адекватна хидратация на пациента и да се наблюдават внимателно бъбречната функция и кръвното налягане, особено при започване на лечението с диуретик.
Антихипертензивни медикаменти (АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, calcium-channel блокери)	АСК може да редуцира тяхната активност, дължащо се на конкурентно свързване и инхибиране на простагландините в отделителната система. Така комбинацията е възможно да доведе до остра бъбречна недостатъчност при по-възрастните или дехидратирани пациенти. Необходими са адекватна хидратация и внимателно проследяване на бъбречната функция и кръвното налягане при започване на лечението. В случаи на едновременно приложение на верапамил времето на кървене трябва да се следи.
Урикозурици (например Probenecid, Sulfinpyrazone)	АСК може да редуцира тяхната активност, дължащо се на инхибирането на тубулната резорбция, което от своя страна води до високи плазмени нива на АСК.
Метотрексат ≤ 15 mg/седмица	АСК като всички НСПВС редуцира тубулната секреция на метотрексат, увеличавайки неговите плазмени концентрации и по този начин – токсичността му. Не се препоръчва едновременната употреба на НСПВС при пациенти, лекувани с високи дози метотрексат (виж т. 4.3) Рискът от взаимодействие между метотрексат и нестероидни противовъзпалителни медикаменти трябва да се отчита също и за приемащите ниски дози метотрексат, особено при тези с нарушена бъбречна функция. Ако се налага комбинирано лечение, трябва внимателно да се наблюдават промените в пълната кръвна картина, чернодробната и бъбречната функция особено през първите дни на лечението.
Сулфонилурейя и инсулин	АСК увеличава техния хипогликемичен ефект. Ето защо е необходимо редуциране на дозата им в случай, че се приемат високи дози АСК. Препоръчителен е стриктен гликемичен контрол.
Алкохол	Има повишен риск от гастроинтестинален кръвоизлив. Ето защо трябва да се избягва комбинацията на АСК с алкохол.

Парацетамол

Комбинация на парацетамол с:	Възможни взаимодействия
Индуктори на чернодробните ензими	Увеличаване на токсичността на парацетамола, която може да доведе до увреждане на черния дроб дори и с безвредни при други обстоятелства



или потенциално хепатоксични вещества (например алкохол, рифампицин, изониазид, хипнотици и антиепилептици, вкл. фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)	доза парацетамол. Ето защо чернодробната функция трябва да се проследява (виж т. 4.4.). Едновременната употреба не се препоръчва.
Хлорамфеникол	Парацетамол може да повиши риска от повишаване плазмените концентрации на хлорамфеникол. Едновременната употреба не се препоръчва.
Зидовудин	Парацетамол може да повиши тенденцията към развитие на неутропения. Ето защо трябва да се извършва проследяване на хематологичните показатели. Едновременната употреба е нежелателна освен под лекарско наблюдение.
Пробенецид	Редуцира клирънса на парацетамола. Ето защо дозата на парацетамола трябва да се редуцира, когато е в комбинация с този лекарствен продукт.. Едновременната употреба е нежелателна.
Орални антикоагуланти	Продължителната употреба на парацетамол за повече от една седмица увеличава антикоагулантния ефект. Спорадичният прием на парацетамол няма значим ефект.
Пропантелин или други агенти, които водят до забавяне изпразването на гастроинтестиналния тракт	Тези агенти забавят абсорбцията на парацетамол; бързото облекчаване на болката може също да бъде забавено и редуцирано.
Метоклопрамид или други агенти, които водят до ускоряване изпразването на гастроинтестиналния тракт	Тези активни субстанции ускоряват абсорбцията на парацетамол, което води до повишаване на неговата ефективност, и ускоряват настъпването на аналгетичното действие.
Холестирамин	Редуцира абсорбцията на парацетамол. Ето защо не трябва да се прилага холестирамин в рамките на един час след прием на парацетамол, за да се постигне максимален ефект от аналгетика.



Кофеин

Комбинация на кофеина с:	Възможни взаимодействия
Хипнотици (например бензодиазепини, барбитурати, антихистамини и др.)	Едновременната употреба може да редуцира хипнотичния ефект или да антагонизира антиконвулсивния ефект на барбитуратите. Не се препоръчва едновременна употреба. При необходимост тази комбинация би била възможно най-полезна при прилагане сутрин.
Литий	Преустановяването на приема на кофеин увеличава серумния литий, тъй като клирънсът му се увеличава от кофеина. Ето защо, когато се спира приемът на кофеин, може да се наложи да се редуцират дозите на литий. Не се препоръчва едновременна употреба.
Дисулфирам	Пациенти с алкохолна зависимост, които се възстановяват чрез лечение с дисулфирам, трябва да бъдат предупредени да не употребяват често кофеин, за да избегнат риска от влошаване синдрома на алкохолна абстиненция, дължащ се на способността на кофеина да индуцира кардиоваскуларната и церебралната възбудимост.
Субстанции от типа на ефедрин	Тяхната комбинация може да увеличи потенциала за получаване на зависимост. Не се препоръчва едновременна употреба.
Симпатомиметици или левотироксин	Тяхната комбинация може да усилва тахикардичния ефект, дължащ се на синергичния им ефект. Не се препоръчва едновременната употреба.
Теофилин	Едновременната употреба може да редуцира екскрецията на теофилин.
Антибактериални препарати от хинолонов тип (ципрофлоксацин, еноксацин и пипемидинова к-на), тербинафин, циметидин, флувоксамин и орални контрацептиви	Удължено време на полуживот на кофеина, дължащо се на инхибирането на чернодробния цитохром Р-450. Ето защо пациенти с чернодробни проблеми, сърдечна аритмия или латентна епилепсия трябва да избягват приема на кофеин.
Никотин, фенитоин и фенилпропаноламин	Те намаляват времето на полуживот на кофеина.
Клозапин	Кофеинът повишава серумните нива на клозапина, дължащо се на възможно взаимодействие на двата механизма – фармакокинетичен и фармакодинамичен. Трябва да се мониторира серумните нива на клозапина. Не се препоръчва едновременната употреба.



Влияние върху лабораторните резултати

- Високи дози АСК могат да повлияят върху резултатите на някои клинично-химични показатели.
- Парацетамолът може да повлияе резултатите от теста за определяне на пикочна киселина по метода с фосфоволфрамова киселина и теста за определяне на глюкоза по глюкозооксидаза-пероксидазния метод.
- Кофеинът може да доведе до противоположен ефект на дипиридамола върху миокардния кръвен ток, като по този начин повлиява резултатите от миокардната сцинтиграфия с талий. Препоръчва се приемът на кофеин да бъде преустановен за 8 или 12 часа преди изследването.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ЕКСЕДРИН от бременни жени. Не са правени клинични проучвания при животни с комбинацията от АСК, парацетамол и кофеин. (виж т. 5.3.)

Ацетилсалицилова киселина

Поради наличието на АСК в състава на ЕКСЕДРИН неговата употреба е противопоказана през последните 3 месеца от бременността (виж т. 4.3). Да се обръща специално внимание, ако се налага неговото използване през първото и второто тримесечие на бременността.

Инхибирането на синтеза на простагландини може да повлияе негативно върху бременността и/или ембрио-феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат увеличен риск от спонтанни аборти и сърдечни малформации, както и гастросхизис след употреба на инхибитор на синтеза на простагландини в първите месеци на бременността. Смята се, че рискът се увеличава с повишаване на дозата и продължителността на лечението. При животните приемът на инхибитор на синтеза на простагландини показва увеличаване броя на пре- и постимплантационни загуби и ембрио-фетална смърт. Допълнително се съобщава за увеличаване броя на различни малформации, включително кардиоваскуларни, при животни, третирани с инхибитор на синтеза на простагландини по време на органогенезата. През първото и второто тримесечие на бременността АСК не трябва да се приема, освен ако не е крайно наложително. Когато АСК се употребява от жени в периода на зачеване или през първото и второто тримесечие на бременността, дозата трябва да е минимална и продължителността на лечението - възможно най-кратка.

По време на последния триместър от бременността приемът на инхибитори на синтеза на простагландини може да има следните последствия:

Върху плода

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и пулмонална хипертензия);
- бъбречна дисфункция, която да прогресира до бъбречна недостатъчност с *олигохидрамнион*.

Върху майката и новороденото

- в края на бременността – възможно увеличаване времето на кърмене, антиагрегантен ефект, който може да се появи и при употребата на много ниски дози;



- инхибиране на маточните контракции, водещи до преносване на плода и тежко раждане.

Ацетилсалициловата киселина е противопоказана за употреба през последния триместър на бременността.

Фертилитет

Има доказателства, че употребата на лекарствени продукти, които инхибират синтеза на циклооксигеназа, могат да повлияят женския фертилитет, като въздействат на овулацията. Това влияние е обратимо след спиране на лечението с такива медикаменти.

Парацетамол

Епидемиологичните проучвания показват, че при обичайни терапевтични условия парацетамол може да се приема по време на бременността. Независимо от това той трябва да се прилага само след внимателна и обстойна оценка на съотношението полза/риск.

Кофеин

Бременните жени трябва да ограничат приема на кофеин, тъй като наличните данни сочат, че съществува потенциален риск за плода.

Кърмене

Салицилт, парацетамолът и кофеинът преминават в майчината кърма. Наличието на кофеин в кърмата може да доведе до промяна в поведението на бебето (превъзбуда, трудно заспиване). Поради наличието на салицилат в кърмата може да се появи нежелан ефект върху тромбоцитната функция при новородените (предизвикване на леки кръвоизливи), въпреки че такива не са съобщавани. Има основания да се смята, че употребата на АСК повишава риска от развитие на синдрома на Рей при новородени. Не се препоръчва употребата на ЕКСЕДРИН по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влиянието на ЕКСЕДРИН върху способността за шофиране и работа с машини. Ако при вас забележите появата на нежелани лекарствени реакции като замайване или сънливост, не шофирайте и не работете с машини докато приемате ЕКСЕДРИН. Кажете за това на вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много от посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са изцяло дозозависими и варират от пациент до пациент.

В табл. 1 е даден списък на нежеланите реакции, докладвани от 16 клинични проучвания, включващи 4809 пациенти, лекувани с ЕКСЕДРИН, прилаган като еднократна доза. Проучванията са върху ефективността на ЕКСЕДРИН при лекуване на мигрена, главоболие и зъбобол след екстрахиране на зъб. Връзката между наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, изброени по-долу, и приложението на ЕКСЕДРИН е поне възможна. Те са изброени в низходящ ред на честотата им на проявяване съгласно Системо-органна класификация по MedDRA..

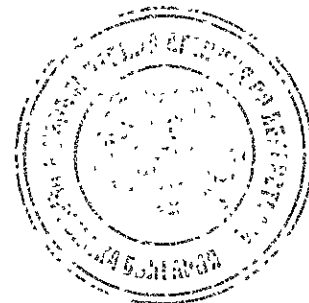
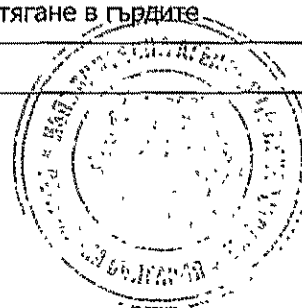


Таблица 1. Нежелани събития, след приложението на еднократна доза ЕКСЕДРИН, които могат да се смятат поне за възможно свързани с приема на лекарствения продукт. (Системо-органна класификация по MedDRA)

Системо-органна класификация по MedDRA	Чести ($\geq 1/100$ към < $1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ към < $1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ към < $1/1000$)
Инфекции и инфестации			Фарингит
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит
Психични разстройства	Нервност		
		Инсомния	
			Безпокойство
			Еуфорично настроение
			Напрежение
Нарушения на нервната система	Замайване		
		Тремор	
		Парестезия	
		Главоболие	
			Dysgeusia
			Разстройство на вниманието
			Амнезия
			Нарушение в координацията
			Хиперестезия
			Синусово главоболие
Нарушения на очите			Болка в очите
			Нарушения в зрението
Нарушения на ухото и лабиринта		Шум в ушите	
Сърдечни нарушения		Аритмия	
Съдови нарушения			Изчервяване



Системо-органна класификация по MedDRA	Чести ($\geq 1/100$ към < $1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ към < $1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ към < $1/1000$)
			Периферни съдови нарушения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис
			Хиповентилация
			Ринорея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене		
	Стомашен дискомфорт		
		Сухота в устата	
		Диария	
		Повръщане	
			Оригване
			Флатуленция
			Дисфагия
			Орална парестезия
			Обилно слюноотделяне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза
			Сърбеж
			Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулна ригидност
			Болки в областта на врата
			Болки в областта на гърба
			Мускулни спазми
Общи нарушения		Умора	
		Паника	
			Астения
			Стягане в гърдите
Изследвания		Тахикардия	



Постмаркетингови наблюдения

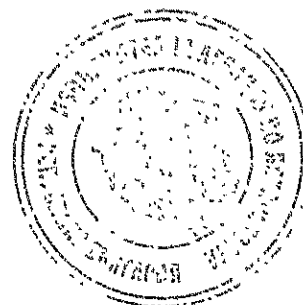
Нежеланите събития, докладвани след пускането на ЕКСЕДРИН на пазара, са събирани в продължение на 16 години. Нежеланите събития, докладвани по време на постмаркетинговата употреба, които не са споменати по-горе в т. 4.8 и за които е съобщавано в повече от 1% от случаите или се считат за важни от медицинска гледна точка, са изброени по-долу. Тъй като тези данни са събрани от системата за спонтанни доклади, честотата им не може със сигурност да бъде определена. Ето защо същата се смята за неизвестна.

Таблица 2. Нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения

Системо-органна класификация по MedDRA	Предпочитан термин
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност
Психични нарушения	Безпокойство
Нарушения на нервната система	Мигрена, сънливост
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритема, обрив, ангиоедем, еритема мултиформе
Сърдечни нарушения	Палпитации
Съдови нарушения	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, астма
Стомашно-чревни нарушения	Болки в горната част на стомаха, диспепсия, стомашни болки, гастроинтестинални хеморагии, гастроинтестинални язви
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна недостатъчност
Общи нарушения	Физическо неразположение

Няма данни, според които обхватът и типът на нежеланите събития, предизвикани от отделните активни вещества се увеличава или че спектърът на нежеланите реакции се разширява при употребата на фиксираната комбинация съгласно указанията.

Повишен риск от кръвоизливи може да съществува 4-8 дни след приема на АСК. Много рядко се съобщава за тежки кръвоизливи (например интрацеребрален кръвоизлив), особено при пациенти, с нелекувана хипертензия и/или съпътстващо лечение с антикоагуланти. В отделни случаи могат да бъдат животозастрашаващи.



4.9. Предозиране

Симптоми при предозиране с ацетилсалицилова киселина

Симптомите на лекостепенна салицилатна интоксикация включват: замайване, шум в ушите, глухота, изпотяване, гадене и повръщане, главоболие и дезориентация. Тези симптоми може да се появят при плазмени концентрации от 150 до 300 µg/ml. Те се контролират посредством намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

По-тежки интоксикации могат да се появят при концентрации над 300 µg/ml. Симптомите на тежко предозиране включват: хипервентилация, треска, безпокойство, кетоза, респираторна алкалоза и метаболитна ацидоза. Потискането на ЦНС може да доведе до кома. Възможна е появата на кардиоваскуларен колапс и дихателна недостатъчност.

Терапевтични мерки при тежко предозиране

В тези случаи пациентът трябва да бъде хоспитализиран и незабавно да се потърси помощ от токсикологичния център.

Ако се подозира, че е погълнал повече от 120 mg/kg салицилат за последния един час, трябва да му се даде няколко пъти перорално активен въглен.

Трябва да се измерят плазмените концентрации при пациенти, за които се подозира, че са приели повече от 120 mg/kg салицилат, независимо че тежестта на интоксикацията не може да се определи само от получените резултати. Химичните и биохимичните показатели също трябва да се вземат предвид.

При плазмени концентрации, надвишаващи 500 µg/ml (350 µg/ml при деца под петгодишна възраст), интравенозното приложение на натриев бикарбонат е ефективно за отстраняването на салицилата от плазмата. Хемодиализата или хемоперфузията са другите методи, които могат да се приложат, особено ако плазмените концентрации надвишават 700 µg/ml или дори при по-ниски при деца и пациенти в старческа възраст, както и при тежка метаболитна ацидоза.

Симптоми при предозиране с парацетамол

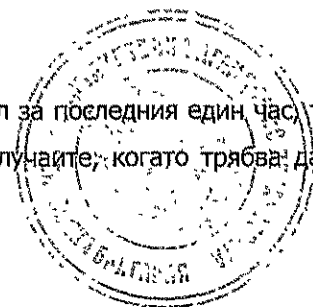
Предозирането (> 10 g общо при възрастни или > 150 mg/kg за един прием) може да предизвика чернодробна цитолиза, която да доведе до пълна и необратима некроза (увреждане на черния дроб, метаболитна ацидоза, бъбречна недостатъчност) и евентуално до кома и възможен летален изход. По-рядко може да се наблюдава развитието на ренална тубулна некроза.

Ранните признаци на предозиране (много често гадене, повръщане, анорексия, преbledняване, летаргия и потене) в повечето случаи се появяват през първите 24 часа. Възможно е стомашните болки да бъдат първият индикатор за увреждане на черния дроб, като те обикновено не се появяват през първите 24-48 часа и може да се забавят до 4-6 дни след поглъщането.

Смята се, че пациентите са с висок риск, когато приемат ензим-индуциращи лекарствени продукти, такива като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и жълт кантарион или страдат от алкохолна зависимост и от недохранване.

Терапевтични мерки при предозиране

Ако се подозира, че пациентът е погълнал повече от 150 mg/kg парацетамол за последния един час, трябва да му се даде няколко пъти перорално активен въглен. От друга страна, в случаите, когато трябва да се даде



перорално ацетилцистеин или метионин, активният въглен най-добре се изчиства през стомаха, за да се предотврати възможността от редуциране на абсорбцията на антидота.

Антидоти

Трябва незабавно да се приложи N-ацетилцистеин интравенозно или перорално след приемането на свръхдоза. Той е най-ефективен, ако се приложи до 8 часа след поглъщане на свръхдозата. След този период ефектът от приема на антидот намалява прогресивно. От друга страна, има данни, че лечението с антидот в рамките на 24 часа и малко след това е сравнително успешно.

Метионинът е най-ефективен през първите 10 часа след поглъщане на свръхдозата парацетамол. Увреждането на черния дроб е по-често и тежко, ако лечението с метионин започне по-късно от 10 часа след поглъщането на свръхдозата.

Абсорбцията може да бъде предотвратена чрез предизвикване на повръщане или прием на активен въглен.

Симптоми при предозиране с кофеин

Най-често срещаните симптоми са тревожност, нервност, безпокойство, инсомния, възбуда, мускулни потрепвания, обърканост, гърчове. При предозиране на кофеин може да се появи и хипергликемия. Симптомите от страна на сърцето включват тахикардия и аритмия. Симптомите изчезват с редуциране или спиране приема на кофеин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици и антипиретици; Салицилова киселина и производни

АТС код **N02 A51**

Ацетилсалициловата киселина има аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни свойства, дължащи се на инхибирането на биосинтезата на простагландини и тромбоксани от арахидоновата киселина, посредством необратимо ацетилиране на циклооксигеназата (- COX)

Парацетамолът има аналгетични и антипиретични свойства, но за разлика от ацетилсалициловата киселина не инхибира тромбоцитната агрегация.

Добавянето на кофеина усилва антиноцицептивните ефекти на ацетилсалициловата киселина и парацетамола.

Клинични проучвания при мигрена

Ефикасността на ЕКСЕДРИН таблетки при лечение на остри мигренозни пристъпи бе потвърдена при направените 3 двойнослепи, с приложение на еднократна доза, плацебо-контролирани проучвания и при 2 двойнослепи проучвания, с приложение на еднократна доза, контролирани с плацебо и лекарствен продукт за сравнение. Активното лекарствено вещество . в едното е ибупрофен 400 mg, а в другото - суматриптан 50 mg.

Като цяло ефикасността на ЕКСЕДРИН се демонстрира чрез облекчаването на мигренозните симптоми като главоболие, гадене и чувствителност към шум и светлина.



Клинични проучвания при главоболие

Ефикасността на ЕКСЕДРИН таблетки бе проучена при провеждането на 4 независими, многоцентрови, двойно-слепи - с парацетамол 1000 mg и плацебо-контролирани - кръстосани клинични проучвания за лечение на епизодично тензионно главоболие. При всички тези проучвания терапевтичният ефект на ЕКСЕДРИН превъзхожда този на плацебо и на лекарствените продукти за сравнение (прилагани като самостоятелни активни вещества) по отношение на всички, свързани с ефикасността, измервания на интензитета на болката и намаляването ѝ през целия период на наблюдение.

В друго многоцентрово, двойносляпо клинично проучване върху лечението на тензионно главоболие се сравнява настъпването на болкоуспокояващия ефект при употребата на ЕКСЕДРИН, плацебо и ибупрофен 400 mg. При това проучване, пациентите, приемащи ЕКСЕДРИН, съобщават за значително по-бързо настъпващо облекчаване на главоболието, в рамките на 15 минути до 4 часа, в сравнение с пациентите от групата на плацебо.

5.2. Фармакокинетични свийства

Ацетилсалицилова киселина

Абсорбцията като цяло е бърза и пълна при перорално приложение. Напълно се хидролизира до салицилат в гастроинтестиналния тракт, черния дроб и кръвта, като последващият метаболизъм се осъществява предимно в черния дроб.

Парацетамол

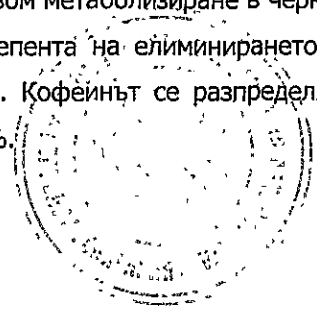
Парацетамолът лесно се абсорбира в гастроинтестиналния тракт, като пиковата плазмена концентрация се достига след около 30 минути до 2 часа след прием на дозата. Метаболизира се в черния дроб и се екскретира чрез урината най-вече като глюкуронирани и сулфатирани съединения. По-малко от 5% се изхвърлят като непроменен парацетамол. Времето на полуживот варира от 1 до 4 часа. Свързването му с плазмените протеини е незначително при обичайните терапевтични концентрации, но се увеличава с повишаването им.

Второстепенния хидроксилиран метаболит, който обикновено се получава в много малки количества в черния дроб под действието на оксидази със смесена функция и който обикновено се детоксикира в черния дроб чрез свързването му с глутатион, може да кумулира след прием на свръхдоза парацетамол и да причини увреждане на черния дроб.

КОФЕИН

Кофеинът бързо и напълно се абсорбира след перорално приложение, като пиковите концентрации се достигат между 5 и 90 минути след приемане на дозата при пациенти на гладно. Няма доказателства за пресистемен метаболизъм. Елиминирането му при възрастни става най-вече посредством метаболизиране в черния дроб.

При възрастни може да се наблюдава характерна вариабилност в степента на елиминирането. Времето на полуживот средно е около 4.9 часа, като варира от 1.9 до 12.2 часа. Кофеинът се разпределя във всички телесни течности. Свързването на кофеина с плазмените протеини е 35%.



Кофеинът напълно се метаболизира посредством окисляване, деметилиране и ацетиране и се екскретира с урината. Основните метаболити на кофеина са 1-метилксантин, 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин (параксантин). Второстепенните метаболити са 1-метилпикочна киселина и 5-ацетиламино-6-формиламино-3-метилурацил (АМФУ).

КОМБИНАЦИЯ

В комбинацията от трите активни вещества количеството на всяка една от тях е малко. Ето защо процесите на елиминиране не може да се наситят и да доведат до последващи рискове от увеличаване на времето на полуживот и токсичността.

Фармакокинетичните данни за фиксираната комбинация на ацетилсалицилова киселина, парацетамол и кофеин са в съответствие с фармакокинетичните профили, установени както за всяко едно от веществата, така и за комбинацията от всеки аналгетик с кофеина.

Няма известни критични лекарствени взаимодействия между ацетилсалициловата киселина, парацетамола и кофеина, нито съществува повишен риск от взаимодействие с други лекарства заради комбинираната им употреба. Резултатите, от фармакокинетиката на ЕКСЕДРИН, потвърдиха очакваните и не са наблюдавани взаимодействия между трите активни вещества.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Смята се, че салицилатите имат тератогенен ефект при дози, токсични за бременността, при проучвания върху голям брой животински видове (например сърдечни аномалии, скелетни малформации, дефекти в развитието на невралната тръба). Има съобщения за смущения при имплантирането, ембрио- и фетотоксични ефекти и проблеми при усвояването на умения в поколението след пренатална експозиция.

При високи, токсични за бременността дози, кофеинът също е показал тератогенен ефект по време на проучвания при животни.

Няма допълнителни предклинични данни към релевантната на тази информация, включена в други секции на КХП. (Вижте т. 4.3 и т. 4.6 – за информация при пациенти и употреба по време на бременност и кърмене.)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетките

Хидроксипропилцелулоза ниска степен на заместване, микрокристална целулоза (Е 460), стеаринова киселина
Филм-покритие

Хипромелоза (Е 464), титанов диоксид (Е 171), пропиленгликол, бензоена киселина (Е 210), восък сарапуба (Е 903)

6.2. Несъвместимости

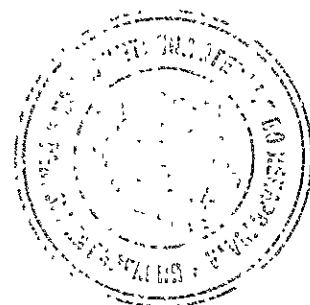
Няма известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Стр. 17 от 18



Да се съхранява под 25 °С.

6.5. Данни за опаковката

С протектор за деца, бял непрозрачен или прозрачен блистер, изработен от PVC/PCFEE/PVC - с покритие от лакирано алуминиево фолио на гърба.

Опаковки: 10, 16, 20, 32 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Consumer Health GmbH, 81379 München, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В БЪЛГАРИЯ

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009 г.

