**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Ascophen P tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra tablete satur 200 mg paracetamola (*Paracetamolum*), 200 mg acetilsalicilskābes (*Acidum acetylsalicylicum*) un 40 mg kofeīna (*Coffeinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete.

Baltas vai baltas tabletes ar dzeltenīgu vai sārtu nokrāsu un dalījuma līniju. Pieļaujama specifiska tablešu smarža un grumbuļaina virsma.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Ascophen P lieto simptomātiskai vieglu līdz vidēji stipru sāpju (piemēram, galvassāpes, zobu sāpes, locītavu sāpes, neiralģija, mialģija, dismenoreja u.c.) un drudža ārstēšanai.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Pieaugušie, gados vecāki pacienti, pusaudži, kuri vecāki par 16 gadiem*

l -2 tabletes 2-3 reizes dienā. Maksimālā diennakts deva ir 6 tabletes. Pārtraukums starp lietošanas reizēm nedrīkst būt mazāks kā 6 stundas.

*Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem*

Ja pacientam ir aknu vai nieru darbības traucējumi, jāsamazina devu un starplaiks starp lietošanas reizēm nedrīkst būt mazāks kā 8 stundas.

*Pediatriskā populācija*

Ascophen P nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 16 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu daudzumu ūdens, un tās jālieto pēc ēdienreizēm.

Ascophen P nav ieteicams lietot ilgāk kā 5 dienas kā pretsāpju līdzekli un ilgāk kā 3 dienas kā temperatūru pazeminošu līdzekli.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimība vai šī slimība anamnēzē.
* Kuņģa - zarnu trakta asiņošana.
* Portāla hipertensija.
* K vitamīna deficīts.
* Smaga nieru vai aknu mazspēja.
* Glikozes – 6 – fosfātdehidrogenāzes deficīts.
* Asins saslimšanas ar noslieci uz zemādas asiņošanu un asiņošanu.
* Glaukoma.
* Bronhiālā astma.
* Hemorāģiska diatēze.
* Hemofīlija.
* Podagra.
* Vienlaicīga antikoagulantu lietošana.
* Smagi sirds-asinsvadu sistēmas traucējumi.
* Astma vai alerģiskas reakcijas (angioedēma, bronhospazmas, nātrene, rīnīts) anamnēzē, ko izraisījusi salicilātu vai tiem līdzīgas iedarbības zāļu lietošana, it īpaši nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana.
* Acetilsalicilskābi saturošas zāles ir kontrindicētas pirms un pēc operācijām vai zobu izraušanas.
* Grūtniecība un krūts barošanas periods.
* Bērni, kuri jaunāki par 16 gadiem.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ascophen P piesardzīgi jālieto:

* pacientiem ar nieru darbības traucējumiem;
* pacientiem ar aknu darbības traucējumiem;
* pacientiem ar sirds mazspēju;
* pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju;
* pacientiem ar sirds ritma traucējumiem;
* pacientiem ar aplastisku anēmiju;
* pacientiem ar pancitopēniju;
* pacientiem ar nesen pārciestu miokarda infarktu (pirmo dienu līdz nedēļu laikā);
* pacientiem ar cukura diabētu;
* pacientiem ar hipertireozi;
* gados vecākiem pacientiem;
* pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku;
* pacientiem, kuri lieto lielu daudzumu alkohola (alkohola atkarība);
* pacientiem ar alerģiskām slimībām anamnēzē;
* dehidratētiem pacientiem;
* pacientiem ar trauksmi.

Stipra drudža, sekundāras infekcijas pazīmju, simptomu pasliktināšanās vai citu traucējumu gadījumā, jānosaka šo traucējumu cēlonis.

Paracetamolu saturošas zāles parasti drīkst lietot tikai dažas dienas. Nav pieļaujama ilgstoša lietošana. Pacientiem jāiesaka nepārsniegt ieteicamo devu un nelietot citas paracetamolu saturošas zāles.

Ilgstoši lietojot pretsāpju līdzekļus lielās devās, pārsniedzot ieteicamās devas, var izraisīt galvassāpes, ko nedrīkst ārstēt, palielinot zāļu devu.

*Brīdinājumi*

Tāpat kā lietojot citas paracetamolu saturošas zāles, lietojot lielāku devu par ieteicamo, iespējami smagi aknu bojājumi. Šajā gadījumā nepieciešama tūlītēja ārstēšana.

Pediatriskā populācija

Saistībā ar acetilsalicilskābes lietošanu ir ziņots par Reja sindromu bērniem. Reja sindroms ir ļoti reta slimība (iespējamie simptomi ir letarģija, miegainība, sāpes vēderā, vemšana, agresivitāte, krampji un koma), kas ietekmē smadzenes un aknas un šī slimība var būt letāla. Tāpēc acetilsalicilskābi nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 16 gadiem.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Zināma sekojoša mijiedarbība, katrai Ascophen P sastāvā ietilpstošajai aktīvajai vielai:

Paracetamols

* Paracetamols tiek plaši metabolizēts aknās un tāpēc tas var mijiedarboties ar zālēm, kas tiek metabolizētas šāda pat veidā, vai arī ar zālēm, kas spēj nomākt vai inducēt šo metabolisma ceļu. Novērots, ka enzīmu induktori samazina paracetamola koncentrāciju plazmā pat par 60 %.
* Ilgstoša alkohola lietošana vai lietojot zāles, kas var inducēt aknu enzīmus, piemēram, barbiturātus, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, izoniazīdu un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), var pastiprināt paracetamola hepatotoksicitāti, jo šajā gadījumā palielinās un ātrāk veidojas toksiski metabolīti. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi enzīmus nomācošas zāles jāievēro piesardzība (skatīt 4.9. apakšpunktu).
* Lietojot vienlaicīgi ar probenecīdu, jāapsver devas samazināšana, jo probenecīds, nomācot saistīšanos ar glikuronskābi, gandrīz uz pusi samazina paracetamola klīrensu.
* Salicilamīdi var pagarināt paracetamola eliminācijas pusperiodu.
* Paracetamols var samazināt lamotrigīna biopieejamību ar iespējamu tā iedarbības samazināšanos, kam pamatā ir nomākts lamotrigīna metabolisms aknās.
* Paracetamols var būtiski pagarināt hloramfenikola eliminācijas pusperiodu. Vienlaicīgas paracetamola lietošanas un hloramfenikola injekcijas gadījumā ieteicams kontrolēt hloramfenikola koncentrāciju plazmā.
* Paracetamola uzsūkšanos var paātrināt metoklopramīds vai domperidons un uzsūkšanos var samazināt holestiramīns. Lai iegūtu maksimālo efektu, starp holestiramīna un paracetamola lietošanu jāievēro vismaz vienas stundas starplaiks. Lietojot vienlaicīgi zāles, kas aizkavē kuņģa iztukšošanos, var samazināties paracetamola uzsūkšanās un tā iedarbības sākums.
* Ilgstošas un regulāras paracetamola lietošanas gadījumā var pastiprināties varfarīna un citu kumarīnu asinsreci samazinošā iedarbība, kā rezultātā iespējams palielināts asiņošanas risks. Šī iedarbība iespējama pat lietojot 1,5 – 2 g lielas paracetamola dienas devas 5 – 7 dienas ilgi. Atsevišķu devu lietošanai nav būtiskas nozīmes.
* Izoniazīds var izraisīt smagu acetaminofēna toksicitāti.
* Paracetamols pazemina glutationa koncentrāciju asinīs un audos un tādejādi, lietojot vienlaicīgi ar busulfānu, var samazināt busulfāna klīrensu.

*Ietekme uz laboratoriskajiem izmeklējumiem*

Paracetamols var ietekmēt urīnskābes noteikšanu asinīs ar ortofosforskābes metodi un glikozes noteikšanu asinīs, izmantojot glikozes – oksidāzes – peroksidāzes metodi.

Acetilsalicilskābe

* Serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori: vienlaicīga serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru lietošana palielina asiņošanas risku.
* Venlafaksīns: vienlaicīga venlafaksīna lietošana palielina asiņošanas risku.
* Citi antiagreganti (piemēram, tiklopidīns, klopidogrels): vienlaicīga citu antiagregantu lietošana var palielināt asiņošanas risku.
* Urikozūriski līdzekļi (benzbromarons, probenecīds): vienlaicīga urikozūrisku līdzekļu lietošana samazina urīnskābes izvadīšanas efektivitāti.
* Valproīnskābe: lietojot vienlaicīgi ar valproīnskābi palielinās valproīnskābes toksicitāte.
* Cilostazols: lietojot vienlaicīgi ar cilostazolu, acetilsalicilskābes devas nedrīkst pārsniegt 80 mg dienā).
* Absorbenti (kaolīns): Lietojot vienlaicīgi ar absorbentiem, samazinās acetilsalicilskābes uzsūkšanās.
* Antacīdi: Lietojot vienlaicīgi ar antacīdiem, sārmainas urīna reakcijas gadījumā var tikt veicināta acetilsalicilskābes izvadīšana.
* Citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un kortikosteroīdi: vienlaicīga citu NPL un kortikosteroīdus lietošana var palielināt kuņģa – zarnu trakta blakusparādību risku.
* Diurētiskie līdzekļi: var pavājināties diurētisko līdzekļu iedarbība.
* Kumarīna tipa antikoagulanti un heparīns: pastiprinās šo zāļu antikoagulējošā iedarbība un nomāktas trombocītu darbības rezultātā palielinās asiņošanas risks.
* Metoklopramīds: metoklopramīds paātrina acetilsalicilskābes uzsūkšanos, tomēr nav jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.
* Fenitoīns: acetilsalicilskābe var pastiprināt fenitoīna iedarbību, tomēr nav nepieciešams ievērot īpašus piesardzības pasākumus.
* Pretepilepsijas līdzekļi: acetilsalicilskābe var pastiprināt valproāta un fenitoīna iedarbību.
* Metotreksāts: iespējama aizkavēta metotreksāta izdalīšanās un pastiprināta toksicitāte.
* Eksperimentālie dati liecina, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns var nomākt mazu devu acetilsalicilskābes iedarbību uz trombocītu agregāciju. Tomēr, ņemot vērā ierobežoto informāciju un neskaidrību par ekstrapolāciju no *ex vivo* datiem uz klīnisko situāciju, tas netieši norāda, ka nav iespējams izdarīt galīgo slēdzienu par regulāru ibuprofēna lietošanu un īslaicīgas ibuprofēna lietošanas gadījumā nav sagaidāma jebkāda klīniski nozīmīga iedarbība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kofeīns

* Kofeīns var pavājināt dažu vielu, piemēram, barbiturātu, antihistamīnu, u.c., sedatīvo iedarbību.
* Kofeīns sinerģiski iedarbojas uz simpatomimētisko, tiroksīna, u.c. līdzekļu izraisīto tahikardisko iedarbību.
* Vienlaicīgas teofilīna lietošanas gadījumā samazinās teofilīna eliminācija.
* Kofeīns pastiprina efedrīna tipa vielu papildinošo iedarbību.
* Vienlaicīga kofeīna un vielu, ar plašu darbības spektru (piemēram, benzodiazepīnu), lietošana, katram pacientam individuāli var izraisīt savādāku un neparedzamu mijiedarbību.
* Perorālie kontracepcijas līdzekļi, cimetidīns un disulfirams kavē kofeīna sadalīšanos aknās, savukārt barbiturāti un nikotīns veicina to.
* Vienlaicīga hinolona karboksilskābes tipa girāzes inhibitoru lietošana var samazināt kofeīna un tā metabolīta paraksantīna izdalīšanos.
* Disulfirāms pastiprina kofeīna ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu un kofeīna centrālo nervu sistēmu stimulējošo iedarbību. Pacientiem jāiesaka izvairīties no kofeīna lietošanas, ja vienlaicīgi tiek lietos disulfirāms, it īpaši, ja viņiem novērojams pārmērīgs uzbudinājums, nervozitāte un bezmiegs.
* Kofeīna lietošanas pārtraukšana var palielināt litija koncentrāciju asinīs. Pārtraucot kofeīna lietošanu pacientiem, kuri lieto litiju, jāievēro piesardzība.
* Vienlaicīga monoaminooksidāzes inhibitoru lietošana var pastiprināt kofeīna iedarbību.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Ascophen P lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ascophen P lietošana ir kontrindicēta mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ascophen P neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Šajā apakšpunktā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam, kas definēts sekojoši: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: izmaiņas asinsainā, piemēram, pagarināts asiņošanas laiks, agranulocitoze, trombocitopēnija, trombocitopēniska purpura, hemorāģisks sindroms.

Imūnās sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: paaugstināta jutība pret gaismu. Paracetamols var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas (angioedēmu, elpas trūkumu, svīšanu, sliktu dūšu, hipotensiju, kas var progresēt līdz asinsrites mazspējai un anafilaktiskam šokam).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Ļoti reti*: samazināta apetīte. Jutīgiem pacientiem acetilsalicilskābe var izraisīt podagru.

Psihiskie traucējumi

*Nav zināmi*: iekšējs nemiers, depresija, bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi

*Nav zināmi*: nervozitāte, reibonis, trīce, galvassāpes.

Acu bojājumi

*Nav zināmi*: pārejoši redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

*Nav zināmi*: pārejoši dzirdes traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

*Ļoti reti*: sirdsklauves, paaugstināts asinsspiediens.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Ļoti reti*: alveolīts, plaušu eozinofīlija. Paracetamola un acetilsalicilskābes lietošana var izraisīt bronhospazmas (alerģiska astma) predisponētiem pacientiem.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Ļoti reti*: slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, kuņģa – zarnu trakta asiņošana, akūts pankreatīts.

Lietojot ilgstoši, iespējami erozīvi bojājumi un čūla.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

*Reti*: paaugstināts aknu transamināžu līmenis.

*Ļoti reti*: ilgstoši lietojot lielas devas vai pārdozēšanas gadījumā iespējami aknu bojājumi. Bērniem, kuri jaunāki par 16 gadiem, iespējams Reja sindroms.

Ādas un zemādas audu bojājumi

*Retāk*: alerģiskas ādas reakcijas (izsitumi uz ādas, angioedēma un sejas pietūkums).

*Ļoti reti*: ziņots par smagām ādas reakcijām.

*Nav zināmi*: atsevišķos gadījumos novērotas bullozas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa – Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze/Laiela sindroms.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: urinācijas traucējumi, hematūrija, nieru kapilāru nekroze un intersticiāla fibroze (it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem anamnēzē).

Ilgstoši lietojot lielas devas iespējami nieru bojājumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

*Simptomi*

Ascophen P pārdozēšanas simptomi ir aprakstīti katrai aktīvajai vielai atsevišķi.

Paracetamols

Lietojot paracetamolu, pastāv intoksikācijas risks, it īpaši gados vecākiem pacientiem, maziem bērniem, pacientiem ar aknu slimībām, hroniskiem alkoholiķiem, pacientiem, kuri ilgstoši badojas, un pacientiem, kuri lieto enzīmus inducējošas vielas. Pārdozēšana var būt letāla.

Paracetamola pārdozēšanas simptomi ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums un sāpes vēderā. Šie simptomi parasti novērojami 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Pārdozēšana ar 7,5 g vai vairāk paracetamola, lietojot vienā reizē, pieaugušajiem vai 140 mg/kg ķermeņa masas, lietojot vienā reizē, bērniem, izraisa aknu citolīzi, kas var izraisīt pilnīgu un neatgriezenisku nekrozi, kā rezultātā iespējama hepatocelulāra mazspēja, metaboliska acidoze un encefalopātija, kas savukārt var izraisīt komu vai nāvi. Novērots arī vienlaicīgi palielināts aknu transamināžu (AsAT, AlAT), laktāta dehidrogenāzes un bilirubīna līmenis, ko pavada samazināts protrombīna līmenis, kas var rasties 12 līdz 48 stundu laikā pēc lietošanas. Aknu bojājuma klīniskās pazīmes pirmo reizi parasti novērojamas pēc divām dienām un visizteiktākās tās ir pēc 4 līdz 6 dienām. Arī gadījumos, kad nerodas nopietni aknu bojājumi, tomēr iespējama akūta nieru mazspēja ar tubulāro nieru nekrozi. Citi paracetamola pārdozēšanas simptomi, kas nav saistīti ar aknām ir miokarda traucējumi un pankreatīts.

Acetilsalicilskābe

Bieži novērojami pārdozēšanas simptomi ir vemšana, dehidratācija, troksnis ausīs, vertigo, kurlums, svīšana, siltas un pulsējošas ekstremitātes, paātrināta elpošana, hiperventilācija, skābju līdzsvara traucējumi, jaukta elpošanas alkaloze un metaboliska acidoze ar paaugstinātu arteriālo pH.

Reti novērojami pārdozēšanas simptomi ir hematemēze, hiperpireksija, hipoglikēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, palielināts INR/protrombīna laiks, intravaskulāra koagulācija, nieru mazspēja, nekardiāla plaušu tūska, apjukums, dezorientācija, koma un krampji, kas biežāk rodas bērniem nekā pieaugušajiem.

Acidozes gadījumā var palielināties salicilātu plūsma caur asins – smadzeņu barjeru.

Kofeīns

Lietojot 1 g kofeīna vai vairāk īsā laika periodā iespējami pārdozēšanas simptomi: trīce, CNS simptomi, kardiovaskulāras reakcijas (tahikardija, miokarda bojājumi).

*Ārstēšana*

Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

Paracetamola pārdozēšanas gadījumā jāveic sekojoši pasākumi:

* Tūlītēja hospitalizācija.
* Pēc pārdozēšanas, pēc iespējas ātrāk, jāveic asins analīzes, lai noteiktu paracetamola koncentrāciju, pirms uzsākt ārstēšanu.
* Ātra lietoto zāļu izvadīšana, veicot kuņģa skalošanu, kam seko aktivētās ogles (absorbents) un nātrija sulfāta (caureju veicinošs līdzeklis) lietošana.
* Dialīze var samazināt paracetamola koncentrāciju plazmā.
* Terapija sastāv no intravenozi vai iekšķīgi lietojama antidota – N-acetilcisteīna (NAC), ja iespējams, desmit stundu laikā pēc zāļu lietošanas. NAC var nodrošināt aizsardzību arī tad, ja to lieto pēc 10 stundas, bet šajā gadījumā nepieciešama ilgstoša terapija.
* Simptomātiska terapija.
* Pirms terapijas jāveic aknu pārbaudes un tās jāatkārto ik pēc 24 stundām. Vairumā gadījumu aknu transamināzes atgriezīsies normas robežās vienas līdz divu nedēļu laikā ar pilnīgu aknu darbības normalizēšanos. Neskatoties uz to, ļoti retos gadījumos var būt nepieciešama aknu pārstādīšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: anilīna atvasinājumi, paracetamola kombinācijas, izņemot psiholpetiskos līdzekļus.

**ATĶ kods**: N02BE51

Paracetamols

Paracetamolam piemīt gan pretsāpju, gan pretdrudža iedarbība. Tomēr, tam nepiemīt pretiekaisuma iedarbība. Pretsāpju iedarbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Galvenais paracetamola darbības mehānisms ir ciklo-oksigenāzes (enzīma, kam ir būtiska loma prostaglandīnu sintēzē) nomākums. Centrālās nervu sistēmas ciklo-oksigenāze ir daudz jutīgāka pret paracetamolu nekā perifērās nervu sistēmas ciklo-oksigenāze un tas izskaidro kāpēc paracetamolam piemīt pretdrudža un pretsāpju iedarbība. Iespējams, ka paracetamola pretdrudža iedarbības pamatā ir centrālā iedarbība uz hipotalamisko siltuma regulācijas centru.

Acetilsalicilskābe

Darbības mehānisms: salicilāti nomāc ciklo-oksigenāzes enzīma aktivitāti samazinot prostaglandīnu un tromboksānu veidošanos no arahidroīnskābes. Lai gan galvenā terapeitiskā iedarbība rodas prostaglandīnu sintēzēs nomākuma rezultātā (ar tai sekojošu samazināto prostaglandīnu aktivitāti) daudzos audos, cita iedarbība arī nodrošina terapeitisko iedarbību.

Pretsāpju iedarbība: pretsāpju iedarbība rodas perifēras iedarbības rezultātā, bloķējot sāpju impulsu veidošanos un centrālās darbības rezultātā, kas notiek iespējams hipotalāmā.

Pretiekaisuma iedarbība: nav pierādīts precīzs pretiekaisuma iedarbības mehānisms. Salicilāti var iedarboties perifēri iekaisušajos audos, kā pamatā, iespējams, ir prostaglandīnu sintēzes nomākums un iespējams arī sintēzes un/vai citu iekaisuma atbildes reakcijas mediatoru iedarbības nomākums.

Pretdrudža iedarbība: iespējama pretdrudža iedarbība, centrāli iedarbojoties uz hipotalmisko siltuma regulējošo centru, izraisot perifēro vazodilatāciju, kā rezultātā palielinās asins plūsmu ādā, rodas svīšana un siltuma zudums.

Eksperimentālie dati liecina, ka vienlaicīga ibuprofēna lietošana var nomākt mazu aspirīna devu iedarbību uz trombocītu agregāciju. Vienā pētījumā, kad vienreizēja 400 mg liela ibuprofēna deva tika lietota 8 stundu laikā pirms vai 30 minūšu laikā pēc tūlītējas iedarbības acetilsalicilskābes (ASA) devas (81 mg) lietošanas, novēroja samazinātu ASA iedarbību uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Tomēr, ņemot vērā ierobežoto informāciju un neskaidrību par ekstrapolāciju no *ex vivo* datiem uz klīnisko situāciju, tas netieši norāda, ka nav iespējams izdarīt galīgo slēdzienu par regulāru ibuprofēna lietošanu un īslaicīgas ibuprofēna lietošanas gadījumā nav sagaidāma jebkāda klīniski nozīmīga iedarbība.

Kofeīns

Kofeīns ir ksantīna atvasinājums un tas pastiprina paracetamola pretsāpju iedarbību.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Paracetamols

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas paracetamols uzsūcas ātri un gandrīz pilnībā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu līdz 2 stundu laikā.

*Izkliede*

Paracetamols ātri izplatās visos audos. Koncentrācija asinīs, siekalās un plazmā ir salīdzināma. Paracetamola izkliedes tilpums ir aptuveni 1 l/kg ķermeņa masas. Lietojot terapeitiskās devas, saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga.

*Biotransformācija*

Pieaugušajiem paracetamols tiek metabolizēts aknās divu galveno metabolisma ceļu rezultātā: savienojoties ar glikuronskābi (apmēram 60%), sulfātiem (apmēram 35%). Pēdējais no tiem tiek ātri piesātināts, ja tiek lietotas lielākas devas nekā terapeitiskās devas. Mazāk nozīmīga metabolisma ceļa, kas notiek ar P450 citohroma starpniecību, rezultātā veidojas starpposma metabolīts (N-acetil-p-benzohinona imīns), kas normālos apstākļos pēc saistīšanās ar cisteīnu (apmēram 3%) un merkaptopurīnskābi tiek detoksicēts ar glutationu un izdalās ar urīnu. Jaundzimušajiem un bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, sulfātu savienojums ir galvenais eliminācijas ceļš un glikuronidācija ir mazāka nekā pieaugušajiem. Kopējā eliminācija bērniem ir salīdzināma ar pieaugušajiem, kam pamatā ir palielināta spēja veidot sulfātu savienojumus.

*Eliminācija*

Paracetamols izdalās ar urīnu, galvenokārt glikuronīdu un sulfātu savienojumu veidā. 90% no lietotās devas izdalās caur nierēm 24 stundu laikā, galvenokārt glikuronīdu (60 līdz 80%) un sulfātu (20 līdz 30%) savienojumu veidā. Mazāk kā 5% izdalās neizmainītā veidā. Eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas. Nieru vai aknu mazspējas gadījumā, pārdozēšanas gadījumā un jaundzimušajiem paracetamola eliminācijas pusperiods ir garāks. Maksimālā iedarbība ir atbilstoša koncentrācijai plazmā. Smagas nieru mazspējas (kreatinīna klīrenss mazāks par 10 ml/min) gadījumā paracetamola un tā metabolītu eliminācija ir ilgāka.

Gados vecākiem pacientiem konjugācijas spējas nav izmainītas.

Acetilsalicilskābe

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas acetilsalicilskābe uzsūcas ātri un tā daļēji uzsūcas no kuņģa, bet galvenokārt no augšējām tievajām zarnām. Maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 20 - 40 minūšu laikā. Ēdiena klātbūtne aizkavē salicilātu uzsūkšanos.

Plazmā acetilsalicilskābe tiek ātri hidrolizēta par salicilskābi. Maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 2 – 4 stundu laikā, neatkarīgi vai to lieto tukšā dūšā vai pēc ēšanas.

*Izkliede*

Pēc uzsūkšanās salicilāti izkliedējas gandrīz visos organisma audos un vairumā transcelulāro šķīdumu (sinoviālajā šķīdumā, peritoneālajā šķīdumā, cerebrospinālajā šķīdumā).

Izkliedes tilpums mainās atbilstoši lietotajai devai un tas ir robežās no 0,1 – 0,2 l/kg. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 50 – 90% salicilātu saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu.

Biopieejamība ir 80 līdz 90%.

*Biotransformācija*

Liels daudzums no iekšķīgi lietotās acetilsalicilskābes devas tiek hidrolizēta presistēmiski, atlikusī daļa tiek hidrolizēta tūlīt pēc uzsūkšanās (t½ ir apmēram 15 minūtes). Salicilātu biotransformācija notiek daudzos audos, bet galvenokārt aknu šūnās. Trīs galvenie metabolisma produkti ir salicilurīnskābe (glicīna konjugāts), glikuronīda ēteris vai fenolglikuronīds un glikuronīda esteris vai acilglikuronīds, gentizīnskābe un gentizīnurīnskābe (glicīna konjugāts).

*Eliminācija*

Salicilāti izdalās ar urīnu brīvas salicilskābes viedā (apmēram 3 – 10%), salicilurīnskābes veidā (70 – 75 %) un glikuronīdu veidā (10 – 20%).

Salicilātu izdalīšanās ir atkarīga no urīna pH līmeņa un tā ir vislielākā, ja pH ir vienāds vai lielāks par 7.

Acetilsalicilskābes plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 15 minūtes, mazu devu salicilskābes eliminācijas pusperiods ir 2 līdz 3 stundas un tas pagarinās, lietojot lielākas devas.

Šīs, no devas atkarīgās eliminācijas, pamatā ir ierobežotā aknu spēja veidot salicilurīnskābi un fenolglikuronīdu.

Kofeīns

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas kofeīns uzsūcas ātri un gandrīz pilnībā (t½ = 2 – 13 minūtes) un biopieejamība ir gandrīz pilnīga. Pēc 5 mg/kg lielas kofeīna devas lietošanas Cmax tika sasniegts 30 – 40 minūšu laikā.

*Izkliede*

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir mainīga (30 līdz 40%) un izplatības tilpums ir 0,52 – 1,06 l/kg. Kofeīns izplatās pa visu organismu un tas ātri šķērso hematoencefālo barjeru, placentu un tas izdalās ar mātes pienu.

*Eliminācija*

Plazmas eliminācijas pusperiods ir robežās starp 4,1 līdz 5,17 stundām, lai gan intra – un interindividuālas svārstības ir izraisījušas par 9 līdz 10 stundu ilgu eliminācijas pusperiodu.

Kofeīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. 48 stundu laikā savāktajā urīna tika konstatēts 86% lietotās devas, no kuras ne vairāk kā 1,8% bija neizmainīts kofeīns. Galveni metabolīti ir 1 – metilurīnskābe (12 – 38%), 1 – metilksantīns (8 – 19%) un 5 – acetilamino– 6 – amino – 3 metil – uracils (15%). Izkārnījumos konstatēja tikai 2 – 5% no lietotās devas. Tika konstatēts, ka 1,7 dimetilurīnskābe ir galvenais metabolīts, kas sastāda 44% no kopējā daudzuma.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Paracetamols

Pētījumos ar dzīvniekiem, izvērtējot paracetamola akūto, subhronisko un hronisko toksicitāti žurkām un pelēm, tika novēroti kuņģa – zarnu trakta bojājumi, izmaiņas asinsainā, aknu un nieru parenhīmas bojājumi un nekroze. No vienas puses šīs izmaiņas ir attiecināmas uz darbības mehānismu, no otras puses uz paracetamola metabolismu.

Plaši izmeklējumi, lietojot paracetamolu terapeitiskajās devās (netoksiskās devās), neuzrādīja nekādu nozīmīgu paracetamola genotoksicitātes risku.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm, lietojot ne-hepatotoksiskas paracetamola devas, netika novērota nekāda būtiska kancerogēna iedarbība.

Paracetamols šķērso placentāro barjeru.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti.

Acetilsalicilskābe

Pētījumos ar dzīvniekiem, liela salicilātu devu lietošana, izraisīja nieru bojājumus, bet ne organiskus bojājumus.

Ilgstoša acetilsalicilskābes lietošana 5 peļu paaudzēs 3 dažādās devās (130 mg/kg dienā, 625 mg/kg dienā, 1270 mg/kg dienā) novēroja ķermeņa masas zudumu, anoreksiju, depresiju un īsāku dzīves ilgumu.

Papilāra nekroze dzīvniekiem novērota tikai atkārtoti lietojot subletālas acetilsalicilskābes devas.

*In vitro* un *in vivo* pētījumos ir pietiekami izpētīta acetilsalicilskābes mutagenitāte un nav novērots mutagēns potenciāls.

Acetilsalicilskābe tikai nedaudz ietekmē auglību.

Dažādām dzīvnieku sugām acetilsalicilskābe neuzrādīja teratogenitāti, ja tā tika lietot lielās, arī subletālās devās.

Salicilāti izraisa iedzimtus bojājumus, tajā skaitā mugurkaula un galvaskausa lūzumus, sejās šķeltni, acu bojājumus un CNS, iekšējo orgānu un skeleta pataloģijas.

Turklāt, vairāki autori ir ziņojuši, ka acetilsalicilskābes lietošana vēlīna grūtniecības periodā izraisīja pagarinātas dzemdības un prenatālās un postnatālās asiņošanas risku.

Kofeīns

Pētījumos ar dzīvniekiem, ilgstošas lietošanas gadījumā, lietojot terapeitiski nepamatotas lielas devas) kofeīns izraisa kuņģa – zarnu trakta čūlas, aknu un nieru bojājumus.

Līdzīgi citiem metilksantīniem, kofeīnam *in vitro* piemīt potenciāls sašķelt hromosomas. Zinātnisko pētījumu apkopojums par kofeīna metabolismu un mutagenitātes potenciālu liecina, ka *in vivo* nav sagaidāma mutagēna iedarbība. Ilgtermiņa pētījumi neliecina par kofeīna kancerogēno potenciālu.

Kofeīns šķērso placentu. Lietojot ļoti lielas kofeīna devas, dažādām dzīvnieku sugām (žurkām, pelēm, trušiem) tika novēroti pretrunīgi rezultāti attiecībā uz iedarbību, kas izraisa augļa bojājumus. Ievadot žurkām ļoti lielas kofeīna devas (vairāk kā 100 mg/kg ķermeņa masas) tika novērota emrbiotoksiska un fetotoksiska iedarbība, savukārt teratogēnu iedarbību nenovēroja. Terapeitiski nozīmīgas kofeīna devās vai dzerot kafiju, nav novērots palielināts risks attiecībā uz grūtniecības gaitu vai bērna attīstību.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Kartupeļu ciete

Povidons

Talks

Kalcija stearāts

Stearīnskābe

Emulsija KE-10-12

Šķidrais parafīns

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/Alumīnija blisteri.

Iepakojumā 10 vai 20 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

VIP Pharma Eesti OÜ, Uusaru 5, Saue 76505, Harjumaa, Igaunija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

98-0107

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998.gada 25.februāris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011.gada 28.septembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2021