SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oldon®, 250 mg/250 mg /65 mg, tablete
INN: acetilsalicilna kiselina/paracetamol/kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg acetilsalicilne kiseline, 250 mg paracetamola, i 65 mg kofeina.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Bele, duguljaste tablete (17,5 x 7,5 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Oldon je indikovan za odrasle za akutan tretman glavobolje i migrenoznih napada sa ili bez aure.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli (18 godina i stariji)

Glavobolja
Uobičajena preporučena doza je jedna tableta pri pojavi bola. Još jedna tableta može se uzeti nakon 4 do 6 sati. U slučaju jačeg bola, mogu se uzeti dve tablete.

Ukoliko je potrebno, mogu se uzeti još 1 do 2 tablete, sa razmakom od 4 do 6 sati između doza.

Lek Oldon je namenjen za povremenu primenu, do 4 dana za lečenje glavobolje.

- Migrena

Kada se pojave simptomi treba uzeti dve tablete. Ukoliko je potrebno, mogu se uzeti još 2 tablete, sa razmakom od 4 do 6 sati između doza.

Lek Oldon je namenjen zapovremenu primenu, do 3 dana za lečenje migrene.

I za lečenje glavobolje i za lečenje migrene, unos mora da se ograniči na 6 tableta u toku 24 sata. Ovaj lek ne treba da se koristi duže vreme ili u većim dozama bez prethodne konsultacije sa lekarom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Bezbednost i efikasnost primene leka Oldon kod dece i adolescenata nije ustanovljena. Prema tome, lek Oldon ne treba primenjivati kod dece i adolescenata (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

U skladu sa opštim medicinskim preporukama lek Oldon treba koristiti sa oprezom kod starijih pacijenata, posebno ukoliko imaju manju telesnu masu.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Uticaj bolesti jetre ili bubrega na farmakokinetiku leka Oldon nije ispitivan. Zbog mehanizma dejstva acetilsalicilne kiseline i paracetamola može doći do dodatnog oštećenja funkcije jetre ili bubrega. Prema tome, lek Oldon je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega i insuficijencijom (npr. GFR < 30mL/min/1,73m^2, engl. *glomerular filtration rate*) (videti odeljak 4.3), a treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (GFR > 30mL/min/1,73m^2) (videti odeljak 4.4).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Oldon treba da se uzme uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti kod kojih su napadi astme, bronhospazma, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa izazvani acetilsalicilnom kiselinom ili drugim lekom iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao što su diklofenak ili ibuprofen.
- Aktivni ulkus želuca ili creva, gastrointestinalno krvarenje ili perforacija kao i kod pacijenata sa peptičkim ulkusom u anamnezi.
- Hemofilija ili drugi hemoragijski poremećaji.
- Teška insuficijencija jetre ili teško oštećenje funkcije bubrega ili insuficijencija (GFR <30mL/min/1,73m^2).
- Teška srčana insuficijencija.
- Unos više od 15 mg metotreksata nedeljno (videti odeljak 4.5).
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

- Lek Oldon ne treba koristiti istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu ili paracetamol.
- Kao i kod drugih lekova za akutno lečenje migrene, pre započinjanja terapije kod pacijenata kod kojih migrena ranije nije dijagnostikovana, kao i kod pacijenata sa migrenom koji imaju atipične simptome, potrebno je isključiti druga potencijalno ozbiljna neurološka oboljenja.
- Pacijenti kod kojih se javi povraćanje u više od 20% migrenoznih napada ili kojima je potrebno mirovanje u više od 50% migrenoznih napada ne treba da koriste ovaj lek.
- Ukoliko pacijent sa migrenom ne oseti olakšanje nakon primene prve doze (2 tablete) leka Oldon, potrebno je da potraži savet lekara.
- Produžena upotreba bilo koje vrste lekova protiv bolova za glavobolju može dovesti do njenog pogoršanja. Ukoliko postoji sumnja ili do ovoga dođe, potrebno je obustaviti terapiju i potražiti savet lekara. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomernom upotrebom lekova (MOH, engl. *Medication Overuse Headache*) treba posumnjati kod pacijenata koji imaju hronične glavobolje (15 ili više dana mesečno) uz istovremenu prekomernu upotrebu lekova protiv glavobolje duže od 3 meseca. Prema tome, ovaj lek ne treba da se koristi duže od 10 dana mesečno u periodu dužem od 3 meseca.

- Potreban je oprez kod pacijenata sa rizikom od dehidratacije (npr. usled bolesti, dijareje ili pre ili nakon većih hirurških intervencija).
- Lek Oldon, zbog svojih farmakodinamskih svojstava, može maskirati znakove i simptome infekcije.

Upozorenja zbog prisustva acetilsalicilne kiseline:
- Istovremenu upotrebu acetilsalicilne kiseline sa drugim lekovima iz grupe NSAIL za sistemsku primenu, uključujući COX-2 selektivne inhibitore, treba izbegavati zbog mogućeg aditivnog uticaja na neželjena dejstva (videti odeljak 4.5).
- Lek Oldon treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju giht, poremećaj funkcije jetre ili bubrega, dehidrataciju, nekontrolisanu hipertenziju i dijabetes melitus.
- Acetilsalicilna kiselina u malim dozama smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Kod pacijenata koji su skloni smanjenoj ekskreciji mokraćne kiseline, ova pojava može dovesti do napada gihta.
- Poznato je da acetilsalicilna kiselina dovodi do zadržavanja natrijuma i vode u organizmu, što može dodatno da pogorša hipertenziju, kongestivnu srčanu insuficijenciju i poremećaj funkcije bubrega.
- Lek Oldon treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata koji pate od teškog oblika deficijencije glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), jer acetilsalicilna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Faktori koji mogu povećati rizik od pojave hemolize su npr. visoka doza, povišena telesna temperatura ili akutne infekcije.
- Lek Oldon može da poveća tendenciju krvarenja tokom i nakon hirurških intervencija (uključujući manje zahvate kao što je vađenje zuba) usled inhibitornog efekta acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, a koji traje od 4 do 8 dana nakon primene.
- Acetilsalicilna kiselina smanjuje adhezivnost trombocita i produžava vreme krvarenja. Mogu se javiti hematološki i hemoragijski efekti, i biti ozbiljni. Pojavu bilo kog neuobičajenog simptoma krvarenja pacijenti treba da prijave svom lekaru.
- Lek Oldon ne treba da se koristi istovremeno sa antikoagulansima ili drugim lekovima koji inhibiraju agregaciju trombocita bez nadzora lekara (videti odeljak 4.5). Pacijente koji imaju poremećaj hemostaze treba pažljivo pratiti. Kod pacijentkinja sa menoragijom ili metroragijom potrebna je posebna pažnja.
- U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija potrebno je odmah prekinuti terapiju lekom Oldon. Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koje može biti sa smrtnim ishodom, prijavljivano je prilikom upotrebe svih lekova iz grupe NSAIL i može se dogoditi u bilo kom trenutku u toku primene leka, sa ili bez simptoma upozorenja ili prethodne istorije ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Generalno, imaju ozbiljnije posledice kod starijih osoba. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja može biti pojačan alkoholom, kortikosteroidima i lekovima iz grupe NSAIL (videti odeljak 4.5).
- Lek Oldon može dovesti do bronhospazma i egzacerbacije astme (tzv. "intolerancija na analgetike /analgetska astma") ili druge reakcije preosetljivosti. Faktori rizika uključuju postojeću bronhijalnu astmu, sezonski alergijski rinitis, nazalne polipe, hroničnu opstruktivnu bolest pluća ili hroničnu infekciju respiratornog trakta (posebno ukoliko je povezana sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu). Ovo se odnosi i na pacijente koji imaju alergijske reakcije (npr. kožne reakcije, svrab, urtikariju) na druge lekove. Kod ovih pacijenata je potrebna posebna pažnja (spremnost na hitnu medicinsku pomoć).
- Lek Oldon ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim ako je to izričito indikovano, zbog moguće povezanosti između acetilsalicilne kiseline i Rejevog sindroma. Rejev sindrom je veoma retko oboljenje koje zahvata mozak i jetru i može imati smrtni ishod.
- Acetilsalicilna kiselina može uticati na rezultate testova funkcije štitaste žlezde usled lažno sniženih koncentracija levotiroksina (T_4) ili trijodotironina (T_3) (videti odeljak 4.5).

Upozorenja zbog prisustva paracetamola
- Predoziranje paracetamolom može izazvati insuficijenciju jetre, što dalje može da dovede do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Postojeća bolest jetre povećava rizik od nastanka oštećenja jetre povezanog sa paracetamolom.
- Ukupan odnos koristi i rizika treba pažljivo razmotriti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega pre primene leka.

- Prijavljeni su slučajevi disfunkcije/insuficijencije jetre kod pacijenata sa stanjima smanjene koncentracije glutationa kao što su teška malnutricija, anoreksija, mali indeks telesne mase, hronični teški alkoholizam ili sepsa.
- Rizik od toksičnosti paracetamola može biti povećan kod pacijenata koji primaju druge, potencijalno hepatotoksične lekove ili lekove koji indukuju mikrozomalne enzime jetre (npr. rifampicin, izoniazid, hloramfenikol, hipnotici i antiepileptici uključujući fenobarbital, fenitoin i karbamazepin). Pacijenti sa alkoholizmom u anamnezi su naročito u riziku od oštećenja jetre (videti odeljak 4.5).
- Pacijentima treba savetovati da ne uzimaju istovremeno druge lekove koji sadrže paracetamol zbog rizika od ozbiljnog oštećenja jetre u slučaju predoziranja (videti odeljak 4.9).
- Potrebno je izbegavati alkoholna pića tokom terapije ovim lekom jer konzumacija alkohola u kombinaciji sa paracetamolom može dovesti do oštećenja jetre (videti odeljak 4.5). Paracetamol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa alkoholnom zavisnošću.
- Slučajevi sa metaboličkom acidozom sa povećanim anjonskim jazom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) usled piroglutaminske acidoze, prijavljeni su kod pacijenata sa ozbiljnim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega i sepsa ili kod pacijenata sa neuhranjenošću ili drugim stanjima sa nedostatkom glutationa (npr. hronični alkoholizam), koji su bili lečeni paracetamolom u terapijskim dozama tokom dužeg perioda ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA usled piroglutaminske acidoze, preporučuje se hitan prekid terapije paracetamolom i pažljivo praćenje. Merenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno kako bi se identifikovala piroglutaminska acidoza kao osnovni uzrok HAGMA kod pacijenata sa više faktora rizika.

Upozorenja zbog prisustva kofeina
- Lek Oldon treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa gihtom, hipertireoidizmom i aritmijom.
- Pacijenti treba da ograniče unos proizvoda koji sadrže kofein tokom primene leka, jer prekomerni unos kofeina može izazvati nervozu, razdražljivost, nesanicu i povremeno ubrzan rad srca.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi na bazi kombinacije acetilsalicilne kiseline, paracetamola i kofeina ne bi trebalo da se koriste istovremeno sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu i inhibitore ciklooksigenaze-2, jer ovo može povećati rizik od pojave neželjenih dejstava.

Interakcije svake od aktivnih supstanci sa drugim lekovima su dobro poznate i nema naznaka da bi došlo do njihove promene prilikom upotrebe aktivnih supstanci u kombinaciji. Nema bezbednosno relevantnih interakcija između acetilsalicilne kiseline i paracetamola.

Tabela 1 – Acetilsalicilna kiselina

Kombinacija acetilsalicilne kiseline sa:	*Mogući ishodi:*
drugim NSAIL	Postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja zbog sinergističkog delovanja. Ako je istovremena primena neophodna, gde je primenljivo, može se razmotriti upotreba gastroprotektivnog sredstva za profilaksu NSAIL uzrokovanog gastrointestinalnog oštećenja. Stoga se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
kortikosteroidima	Postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja zbog sinergističkog delovanja. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju acetilsalicilnu kiselinu i kortikosteroide, naročito kod starijih, može biti preporučljivo razmotriti upotrebu gastroprotektivnog sredstva. Stoga se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
oralnim antikoagulansima (npr. derivati kumarina)	Acetilsalicilna kiselina može pojačati antikoagulantni efekat. Potrebno je kliničko i laboratorijsko praćenje vremena krvarenja i protrombinskog vremena. Stoga se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
tromboliticima	Postoji povećan rizik od krvarenja. Naročito, lečenje sa acetilasalicilnom

	kiselinom ne treba započinjati u toku prvih 24 sata nakon tretmana alteplazom kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom. Stoga se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
heparinom i inhibitorima agregacije trombocita (tiklopidin, klopidogrel, cilostazol)	Postoji povećan rizik od krvarenja. Potrebno je kliničko i laboratorijsko praćenje vremena krvarenja. Stoga se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina	Mogu uticati na koagulaciju ili funkciju trombocita kada se istovremeno primenjuju sa acetilsalicilnom kiselinom, što može dovesti do povećane pojave krvarenja uopšte, posebno gastrointestinalnog krvarenja. Stoga se istovremena primena treba izbegavati.
fenitoinom	Acetilsalicilna kiselina povećava koncentraciju fenitoina u serumu. Treba pažljivo pratiti koncentraciju fenitoina u serumu.
valproatom	Acetilsalicilna kiselina inhibira metabolizam valproata i stoga može povećati njegovu toksičnost, koncentraciju valproata u serumu treba pažljivo pratiti.
antagonistima aldosterona (npr. spironolakton, kanrenoat)	Acetilsalicilna kiselina može smanjiti njihovu aktivnost zbog inhibicije urinarnog izlučivanja natrijuma; potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak.
diureticima Henleove petlje (npr. furosemid)	Acetilsalicilna kiselina može smanjiti aktivnost diuretika Henleove petlje zbog kompeticije i inhibicije urinarnih prostaglandina. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu prouzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega, posebno kod dehidriranih pacijenata. Ukoliko se diuretik istovremeno daje sa acetilsalicilnom kiselinom, neophodno je obezbediti da pacijenti budu adekvatno hidrirani, pratiti funkciju bubrega i krvni pritisak, posebno na početku terapije diureticima.
antihipertenzivima (ACE-inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, blokatori kalcijumskih kanala)	Acetilsalicilna kiselina može smanjiti aktivnost antihipertenziva zbog kompeticije i inhibicije urinarnih prostaglandina. Ova kombinacija lekova može dovesti do akutne insuficijencije bubrega kod starijih ili dehidriranih pacijenata. Na početku terapije se preporučuje pažljivo praćenje funkcije bubrega i krvnog pritiska, kao i da pacijenti budu adekvatno hidrirani. Ukoliko se daje verapamil, potrebno je da se prati i vreme krvarenja.
urikozuricima (npr. probenecid, sulfinpirazon)	Acetilsalicilna kiselina može smanjiti aktivnost urikozurika usled inhibicije tubularne resorpcije, dovodeći do visokih nivoa acetilsalicilne kiseline u plazmi.
metotreksatom ≤ 15 mg/nedeljno	Acetilsalicilna kiselina, kao i svi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata, povećavajući njegovu koncentraciju u plazmi i prema tome njegovu toksičnost. Stoga se ne preporučuje istovremena primena NSAIL kod pacijenata na visokim dozama metotreksata (videti odeljak 4.3). Rizik od interakcija između metotreksata i NSAIL mora da se uzme u obzir i kod pacijenata koji su na terapiji malim dozama metotreksata, naročito ukoliko im je izmenjena funkcija bubrega. Ukoliko je kombinovana terapija neophodna, potrebno je pratiti krvnu sliku, funkcije jetre i bubrega, posebno na početku terapije.
sulfonilureom i insulinom	Acetilsalicilna kiselina pojačava hipoglikemijski efekat sulfoniluree i insulina, tako da može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika u slučaju primene visokih doza acetilsalicilne kiseline. Preporučuju se češće kontrole koncentracije glukoze u krvi.
alkoholom	Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja; primenu ove kombinacije treba izbegavati.

Tabela 2 – Paracetamol

Kombinacija paracetamola sa:	*Mogući ishod:*
induktorima enzima jetre ili potencijalno hepatotoksičnim supstancama (npr. alkohol, rifampicin, izoniazid, hipnotici i antiepileptici uključujući fenobarbital, fenitoin i karbamazepin)	Povećana toksičnost paracetamola koja može dovesti do oštećenja jetre čak i pri primeni doza paracetamola koje se smatraju bezbednim; potrebno je praćenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Istovremena primena se ne preporučuje.
hloramfenikolom	Paracetamol može povećati rizik od porasta koncentracije hloramfenikola u plazmi. Istovremena primena se ne preporučuje.
zidovudinom	Paracetamol može povećati rizik od razvoja neutropenije; stoga je potrebno hematološko praćenje krvne slike. Istovremena primena se ne preporučuje osim uz lekarski nadzor.
probenecidom	Smanjuje klirens paracetamola; stoga je pri istovremenoj primeni sa ovim lekovima potrebno smanjiti dozu paracetamola. Istovremena primena se ne preporučuje.
oralnim antikoagulansima	Ponovljena primena paracetamola u trajanju dužem od jedne nedelje pojačava antikoagulantni efekat. Povremena primena paracetamola nema značajan efekat.
propantelinom ili drugim lekovima koji usporavaju pražnjenje želuca	Ovi lekovi odlažu resorpciju paracetamola; brzi analgetski efekat može biti odložen i smanjen.
metoklopramidom ili drugim lekovima koji ubrzavaju pražnjenje želuca	Ovi lekovi ubrzavaju resorpciju paracetamola, povećavaju efikasnost i ubrzavaju nastupanja analgezije.
holestiraminom	Holestiramin smanjuje resorpciju paracetamola; stoga se, holestiramin ne sme primeniti u roku od jednog sata nakon primene paracetamola ukoliko se želi postići maksimalni analgetski efekat.
flukloksacilinom	Potreban je oprez pri istovremenoj primeni paracetamola i flukloksacilina, jer je njhova istovremena primena povezana sa pojavom metaboličke acidoze sa povišenim anjonskim jazom usled piroglutaminske acidoze, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Tabela 3 – Kofein

Kombinacija kofeina sa:	*Mogući ishod:*
hipnoticima (npr. benzodiazepini, barbiturati, antihistaminici itd.)	Istovremena primena može da smanji hipnotički efekat ili antagonizovati antikonvulzivno dejstvo barbiturata. Stoga se, istovremena primena ne preporučuje. Ukoliko je neophodna, kombinacija može biti pogodnija za primenu u jutrnjim satima.
litijumom	Obustva primene kofeina povećava koncentraciju litijuma u serumu jer kofein povećava renalni klirens litijuma. Prema tome, kada je kofein obustavljen, može biti potrebno da se smanji doza litijuma. Istovremena primena se ne preporučuje.
disulfiramom	Pacijente koji kao terapiju odvikavanja od alkoholizma koriste disulfiram, treba upozoriti da izbegavaju upotrebu kofeina kako bi izbegli pogoršanje simptoma alkoholne apstinencije usled kardiovaskularne i cerebralne stimulacije izazvane kofeinom.
efedrinom i njemu sličnim lekovima	Korišćenje u kombinaciji sa ovim lekovima može izazvati povećanje potencijala zavisnosti. Prema tome istovremena primena nije preporučljiva.
simpatomimeticima ili	Korišćenje u kombinaciji sa ovim lekovima može izazvati tahikardiju, zbog

levotiroksinom	sinergističkog dejstva. Prema tome istovremena primena nije preporučljiva.
teofilinom	Istovremena primena može smanjiti izlučivanje teofilina.
hinolonima (ciprofloksacin, enoksacin, i pipemidinska kiselina), terbinafinom, cimetidinom, fluvoksaminom i oralnim kontraceptivima	Produženo poluvreme eliminacije kofeina usled inhibicije citohroma P-450; stoga pacijenti sa poremećajima jetre, aritmijama ili latentnom epilepsijom treba da izbegavaju primenu kofeina.
nikotinom, fenitoinom i fenilpropanolaminom	Ovi lekovi smanjuju poluvreme eliminacije kofeina.
klozapinom	Kofein povećava koncentraciju klozapina u serumu zbog moguće interakcije i preko farmakokinetičkih i preko farmakodinamičkih mehanizama. Potrebno je pratiti koncentraciju klozapina u serumu. Prema tome istovremena primena nije preporučljiva.

Interakcije sa laboratorijskim testovima

- Visoke doze acetilsalicilne kiseline mogu uticati na rezultate nekoliko kliničko-hemijskih laboratorijskih testova.
- Primena paracetamola može uticati na rezultate određivanja mokraćne kiseline primenom metode fosfovolframove kiseline i na rezultate određivanja glikemije primenom metode glukoza oksidaza/peroksidaza.
- Kofein može da invertuje dejstvo dipiridamola i adenozina na kardiovaskularni protok krvi, čime može ometati rezultate snimanja srca. Preporučuje se obustava primene kofeina najmanje 24 sata pre snimanja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primena tokom trudnoće. Lek Oldon je kontraindikovan tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Nema adekvatnih podataka o primeni leka Oldon kod trudnica. Studije na životinjama sa kombinacijom acetilsalicilne kiseline, paracetamola i kofeina nisu sprovedene (videti odeljak 5.3).

Acetilsalicilna kiselina

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na trudnoću i/ili razvoj embriona/ploda. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od spontanog pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Smatra se da rizik raste sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, pokazano je da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja pre- i postimplatacionog gubitka embriona i embrio-fetalne smrtnosti. Dodatno, povećanje učestalosti različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, bilo je prijavljivano kod životinja kojima je primenjivan inhibitor sinteze prostaglandina u organogenetičkom periodu.

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, upotreba acetilsalicilne kiseline može izazvati oligohidramnion usled oštećenja funkcije bubrega ploda. Ovo stanje se može javiti ubrzo nakon početka terapije i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus*-a nakon primene u drugom trimestru trudnoće, u kojima je uglavnom došlo do oporavka nakon obustave leka. Stoga, acetilsalicilnu kiselinu ne treba koristiti u prvom i drugom trimestru trudnoće, osim ako je neophodno. Ako se acetilsalicilna kiselina primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, doza treba da bude što niža, a trajanje terapije što kraće. Nakon izlaganja acetilsalicilnoj kiselini nekoliko dana od 20. nedelje trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona i suženje *ductus arteriosus*-a. Lečenje acetilsalicilnom kiselinom treba obustaviti ako se utvrde oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti plod sledećem:
- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prevremeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija);
- disfunkciji bubrega (videti u prethodnom tekstu);
majku i novorođenče, na kraju trudnoće, potencijalno:
- produženju vremena krvarenja i antiagregacionom efektu koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija materice, što može dovesti do odloženog ili produženog porođaja.

Shodno tome, acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Paracetamol

Veliki broj podataka o korišćenju paracetamola kod trudnica ne ukazuje na malformacije niti feto/neonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije o neurološkom razvoju kod dece izloženih paracetamolu *in utero* ne daju konkretne zaključke. Ukoliko je klinički indikovano, paracetamol se može koristiti u toku trudnoće, ali u najmanjoj efektivnoj dozi, u što kraćem vremenskom periodu i što je moguće ređe.

Kofein

Postoje dokazi da produžen unos visokih doza kofeina može da dovede do spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja. Pretkliničke studije primene kofeina u jako visokim dozama pokazale su reproduktivnu toksičnost.

Dojenje

Salicilat, paracetamol i kofein se izlučuju u majčino mleko. Kofein može uticati na ponašanje deteta koje sisa (uzbuđenje, loš obrazac spavanja). Salicilat može dovesti do neželjenih dejstava na funkciju trombocita kod deteta (može izazvati blago krvarenje), iako nijedan takav slučaj nije prijavljen. Takođe, pri primeni acetilsalicilne kiseline postoji bojazan vezano za razvoj Rejevog sindroma kod odojčadi. Prema tome, ne preporučuje se upotreba leka Oldon tokom dojenja.

Plodnost

Acetilsalicilna kiselina

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostagladnina mogu štetno uticati na plodnosti kod žena, usled uticaja na ovulaciju. Ovaj efekat je reverzibilan po obustavi terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Potrebno je upozoriti pacijente da u slučaju pojave neželjenih dejstava poput vrtoglavice ili pospanosti, ne treba da upravljaju vozilima i rukuju mašinama, kao i da se obrate lekaru za savet.

4.8. Neželjena dejstva

Mnoge od sledećih neželjenih reakcija su očigledno dozno zavisne i variraju od osobe do osobe.

U tabeli koja sledi pobrojana su neželjena dejstva iz 16 kliničkih studija efikasnosti i bezbednosti primene tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina u pojedinačnoj dozi u terapiji migrene, glavobolje, zubobolje povezane sa vađenjem zuba na 4809 ispitanika, kao i podaci dobijeni spontanim prijavljivanjem u postmarketinškom periodu. Neželjene reakcije koje su prikazane u tabeli su one za koje se smatra da su bar moguće povezane sa upotrebom tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina i navedene su prema opadajućoj učestalosti po MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija koje potiču iz spontanih prijava slučajeva ne može da se utvrdi sa pouzdanošću pa su prema tome nepoznate učestalosti.

Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i učestalosti, prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**Opis**
Infekcije i infestacije	retko	faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	nepoznato	produženo vreme krvarenja, trombocitopenija, ekhimoza
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato	reakcije hipersenzitivnosti*, anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	retko	smanjen apetit
	nepoznato	zadržavanje natrijuma i tečnosti metabolička acidoza sa povećanim anjonskim jazom
Psihijatrijski poremećaji	često	nervoza
	povremeno	nesanica
	retko	anksioznost, euforičnost, napetost
	nepoznato	nemir
Poremećaji nervnog sistema	često	vrtoglavica
	povremeno	tremor, parestezija, glavobolja
	retko	disgeuzija, poremećaj pažnje, amnezija, poremećaj koordinacije, hiperestezija, sinusna glavobolja
	nepoznato	migrena, somnolencija
Poremećaji oka	retko	bol u oku, poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	povremeno	tinitus
	nepoznato	kratkotrajni gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	povremeno	aritmija
	nepoznato	palpitacije
Vaskularni poremećaji	retko	zajapurenost, poremećaji periferne cirkulacije
	nepoznato	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	retko	epistaksa, hipoventilacija, rinoreja
	nepoznato	bronhospazam, dispneja, astma
Gastrointestinalni poremećaji	često	mučnina, abdominalni diskomfor
	povremeno	suva usta, dijareja, povraćanje
	retko	podrigivanje, nadutost, disfagija, oralna parestezija, hipersekrecija pljuvačke
	nepoznato	bol u gornjem delu abdomena, dispepsija, abdominalni bol, gastrointestinalno krvarenje (uključujući krvarenje u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, krvarenje iz želuca, krvarenje iz čira na želucu, krvarenje iz čira na dvanaestopalačnom crevu, rektalno krvarenje), gastrointestinalni čir (uključujući čir na želucu, čir na dvanaestopalačnom crevu, čir na debelom crevu, peptički čir)

Hepatobilijarni poremećaji	nepoznato	Insuficijencija jetre, povećane vrednosti enzima jetre, Rejev sindrom (videti odeljak 4.3)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	retko	prekomerno znojenje, svrab, koprivnjača
	nepoznato	eritem, osip, angioedem, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	retko	ukočenost, bol u vratu, bol u leđima, grčenje mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	nepoznato	disfunkcija bubrega, povećanje nivoa mokraćne kiseline u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povremeno	umor, osećaj nervoze
	retko	slabost, diskomfor u grudima
	nepoznato	malaksalost, osećaj bolesti
Ispitivanja	povremeno	ubrzan rad srca

*uključujući rinitis

Veoma retko su prijavljeni slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

Nema dostupnih informacija koje bi sugerisale da se obim i vrsta neželjenih događaja pojedinačnih supstanci pojačavaju ili da se spektar neželjenih događaja širi kada se fiksna kombinacija koristi kako je propisano.

Povećanje rizika od krvarenja može trajati 4-8 dana nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline. Veoma retko može da se javi ozbiljno krvarenje (npr. intracerebralno krvarenje) posebno kod pacijenata sa nelečenom hipertenzijom i/ili istovremenom terapijom antikoagulansima. U pojedinim slučajevima ovo može biti opasno po život.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Metabolička acidoza sa povećanim anjonskim zjapom

Slučajevi metaboličke acidoze sa povećanim anjonskim zjapom zbog piroglutaminske acidoze primećeni su kod pacijenata sa faktorima rizika koji su primenjivali paracetamol (videti odeljak 4.4). Piroglutaminska acidoza može se pojaviti kao posledica smanjenih vrednosti glutationa kod ovih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje povezano sa acetilsalicilnom kiselinom

Simptomi blage intoksikacije salicilatima uključuju vrtoglavicu, tinitus, gluvoću, znojenje, tople ekstremitete sa nepravilnim pulsom, mučninu i povraćanje, dehidrataciju, glavobolju i konfuziju. Oni se mogu javiti pri koncentracijama u plazmi od 150 do 300 mikrograma/mL. Ovi simptomi se mogu kontrolisati smanjenjem doze ili prekidom lečenja.

Ozbiljnija intoksikacija se javlja pri koncentracijama većim od 300 mikrograma/mL. Simptomi ozbiljnog predoziranja uključuju hiperventilaciju, groznicu, nemir, ketozu, respiratornu alkalozu i metaboličku acidozu. Depresija centralnog nervnog sistema (CNS) može dovesti do kome. Može doći i do kardiovaskularnog kolapsa i respiratorne insuficijencije.

Neuobičajene karakteristike uključuju hematemezu, hiperpireksiju, hipoglikemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, povećan INR/PTR, intravaskularnu koagulaciju, insuficijenciju bubrega i nekardiogeni plućni edem.

Karakteristike uticaja na centralni nervni sistem uključuju konfuziju, dezorijentaciju, komu i konvulzije, ređe su kod odraslih nego kod dece.

Tretman ozbiljnog predoziranja

Potrebno je odmah prebaciti pacijenta u bolnicu i kontaktirati Centar za kontrolu trovanja.

Kada se sumnja da je pacijent uneo više od 120 mg/kg salicilata u toku poslednjih sat vremena, potrebno je oralno davati ponavljene doze aktivnog uglja.

Kod pacijenata koji su uneli više od 120 mg/kg salicilata potrebno je pratiti koncentraciju u plazmi, iako se težina trovanja ne može odrediti samo na osnovu toga. Potrebno je uzeti u obzir i kliničke i biohemijske parametre.

Kod plazma koncentracija većih od 500 mikrograma/mL (350 mikrograma/mL kod dece mlađe od 5 godina), intravenska primena natrijum-bikarbonata je efikasna u uklanjanju salicilata iz plazme. Forsirana diureza ne treba da se koristiti samostalno jer ne pojačava izlučivanje salicilata i može izazvati plućni edem.

Hemodijaliza ili hemoperfuzija su metode izbora u slučajevima kada je koncentracija salicilata u plazmi veća od 700 mikrograma/mL, ili niža kod dece i starijih osoba, ili ako postoji teška metabolička acidoza.

Predoziranje povezano sa paracetamolom

Predoziranje (>10 g ukupno za odraslu osobu ili >150 mg/kg u jednom unosu) može izazvati citolizu jetre koja može dovesti do potpune i ireverzibilne nekroze (insuficijencija jetre, metabolička acidoza, insuficijencija bubrega) i posledično do kome i moguće smrti ili može zahtevati transplantaciju jetre. Ređe se može razviti bubrežna tubularna nekroza.

Rani znaci predoziranja (veoma često mučnina, povraćanje, anoreksija, bledilo, letargija i znojenje) uglavnom se povlače u prvih 24 sata.

Abdominalni bol može biti prva indikacija oštećenja jetre, koja obično nije očigledna prvih 24 do 48 sati, a može biti odložena 4 do 6 dana nakon unosa. Oštećenje jetre je uglavnom maksimalno 72 do 96 sati nakon ingestije. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Akutna insuficijencija bubrega sa akutnom tubularnom nekrozom može se razviti čak i u odsustvu ozbiljnog oštećenja jetre. Prijavljene su srčane aritmije i pankreatitis.

Smatra se da su pacijenti pod visokim rizikom kada primaju lekove koji indukuju enzime jetre, kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin i kantarion, ili kada u anamnezi imaju zloupotrebu alkohola ili su podhranjeni.

Tretman predoziranja
U slučaju predoziranja neophodan je hitan medicinski tretman, čak i ako simptomi predoziranja nisu prisutni.

Ako se potvrdi ili posumnja na predoziranje, uputiti pacijenta u najbliži Centar za hitnu medicinsku pomoć i odmah kontaktirati Centar za kontrolu trovanja. Ovo je potrebno čak i kod pacijenata bez simptoma ili znakova predoziranja zbog rizika od odloženog oštećenja jetre.

Ako se sumnja da je pacijent uneo više od 150 mg/kg paracetamola u toku poslednjih sat vremena, potrebno je oralno davati ponavljene doze aktivnog uglja. Međutim, ukoliko acetilcistein ili metionin treba davati oralno, aktivni ugalj je najbolje ukloniti iz želuca kako bi se sprečilo smanjenje resorpcije antidota.

Antidoti

Acetilcistein treba primeniti intravenski ili oralno što je pre moguće. Najefikasniji je tokom prvih 8 sati od predoziranja. Posle toga, efekat antidota se progresivno smanjuje. Ipak, pokazalo se da je tretman koristan do i nakon 24 sata nakon ingestije.

Metionin je najefikasniji u prvih 10 sati od predoziranja paracetamolom. Oštećenje jetre je češće i teže ukoliko se lečenje metioninom započne više od 10 sati nakon ingestije.

Oralna resorpcija može biti smanjena povraćanjem ili aktivnim ugljem.

Predoziranje povezano sa kofeinom

Uobičajeni simptomi uključuju epigastrični bol, povraćanje, anksioznost, nervozu, nemir, nesanicu, uzbuđenost, trzanje mišića, konfuzija, tremor i konvulzije. Kod unosa visokih doza kofeina može da se javi hiperglikemija. Kardiološki simptomi uključuju tahikardiju i srčanu aritmiju. Simptomi se kontrolišu smanjenjem ili prekidom unosa kofeina.

Da bi se ispoljili klinički značajni simptomi predoziranja kofeinom usled predoziranja lekom Oldon, unesena količina leka bi bila povezana sa ozbiljnom toksičnošću jetre izazvane paracetamolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analgetici; salicina kiselina i derivati
ATC šifra: N02BA51

Mehanizam dejstva

Acetilsalicilna kiselina ima analgetička, antipiretička i antiinflamatorna svojstva, prvenstveno zbog inhibicije biosinteze prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline ireverzibilnom acetilacijom enzima ciklooksigenaze (COX).
Paracetamol ima analgetička i antipiretička svojstva, ali za razliku od acetilsalicilne kiseline ne inhibira agregaciju trombocita.

Dodatak kofeina pojačava antinociceptivne efekte acetilsalicilne kiseline i paracetamola.

Farmakodinamsko dejstvo

Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina je antiinflamatorni lek, uglavnom zbog inhibicije inflamatornih medijatora usled inhibicije ciklooksigenaze u perifernim tkivima. Inhibicija ciklooksigenaze u perifernim tkivima može dovesti do iritacije želuca, primarnog neželjenog efekta acetilsalicilne kiseline.

Male doze acetilsalicilne kiseline utiču na agregaciju trombocita ireverzibilno inhibirajući trombocitnu ciklooksigenazu (COX-1). Ovaj efekat traje ceo životni vek trombocita i sprečava stvaranje faktora agregacije trombocita tromboksana A2. U većim dozama (više od 150 do 300 mg/dan), acetilsalicilna kiselina reverzibilno inhibira ciklooksigenaza zavisno formiranje prostaglandina I2 (prostaciklina) u endotelnim ćelijama, koji je arterijski vazodilatator i inhibira agregaciju trombocita, međutim nema dokaza da aspirin ima trombogeni efekat kod ljudi.

Paracetamol

Mehanizam dejstva koji je predložen za paracetamol je centralni, dok je dejstvo na periferna tkiva različito. Vezano za zaštitne prostaglandine u gastrointestinalnom traktu, prijavljivani su samo blagi inhibitorni efekti paracetamola.

Kofein

Kofein pojačava analgetski efekat paracetamola i acetilsalicilne kiseline i skraćuje vreme do početka analgetičkog dejstva.

Klinička ispitivanja migrene
Efikasnost tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina u lečenju akutnih napada migrene potvrđena je u 3 jednodozne, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije i u 2 jednodozne, dvostruko slepe, placebo i aktivno kontrolisane studije, jedna u odnosu na ibuprofen 400 mg i druga u odnosu na sumatriptan 50 mg. U ovim studijama, pojedinačna doza paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina sastojala se od 2 tablete (500 mg acetilsalicilne kiseline, 500 mg paracetamola, 130 mg kofeina).

U tri placebo kontrolisane studije, u grupi pacijenata koja je dobila lek, tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina su bile superiorne u odnosu na placebo u smanjenju intenziteta bola migrene do blagog bola ili do potpunog nestanka bola 2 sata nakon primene doze. Ublažavanje simptoma migrene, kao što je migrenozni bol, započelo je u roku od 30 minuta.

U placebo i aktivno kontrolisanoj studiji, upoređivane su tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina i tablete ibuprofena (2 tablete ibuprofena 200 mg) u lečenju migrene. Pokazalo se da tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina imaju značajno veće ublažavanje bolova od ibuprofena počevši od 2 sata nakon doze i da daju klinički značajno ublažavanje bola 20 minuta brže.

U drugoj placebo i aktivno kontrolisanoj pilot studiji, tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina su upoređivane sa sumatriptanom 50 mg i placebom za rani tretman migrene. U ovoj studiji pokazalo se da su tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina značajno efikasnije od sumatriptana 50 mg u smanjenju intenziteta migrenoznog bola tokom četvorosatnog perioda lečenja. Pokazalo se da je sumatriptan 50 mg superiorniji u odnosu na placebo u odnosu na ovu varijablu, ali ne u statistički značajnom stepenu.

U odvojenoj placebo i aktivno kontrolisanoj postmarketinškoj studiji, tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina nisu bile inferiorne u odnosu na sumatriptan 100 mg. Međutim, u akutnom lečenju migrene, tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina obezbedile su ublažavanje bolova i simptoma tokom 24 sata.

Sveukupno, efikasnost tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina je pokazana u ublažavanju simptoma migrene kao što su glavobolja, mučnina, osetljivost na svetlost i zvuk i funkcionalna onesposobljenost.

Klinička ispitivanja glavobolje

Efikasnost tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina je ispitivana u 4 nezavisne, multicentrične, dvostruko slepe, unakrsne studije sa paracetamolom 1000 mg i kontrolisane placebom u lečenju epizodne glavobolje tenzionog tipa. U svim ovim studijama, pokazalo se da su tablete paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina konzistentno superiornije u odnosu na placebo i aktivne komparatore (mono-supstance) u pogledu svih mera efikasnosti intenziteta i ublažavanja bola tokom perioda posmatranja.

Druga multicentrična, dvostruko slepa klinička studija glavobolje tenzionog tipa upoređivala je početak analgezije između tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina, placeba i ibuprofena od 400 mg. U ovoj studiji, ispitanici lečeni tabletama paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina prijavili su značajno veće ublažavanje bola od ispitanika koji su primali placebo u periodu od 15 minuta do 4 sata. Ovaj nalaz je bio očigledan i za olakšanje bolova i za brzinu nastupanja dejstva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Acetilsalicilna kiselina

Resorpcija

Nakon oralne primene acetilsalicilna kiselina se potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Približno 70% doze acetilsalicilne kiseline dospeva u cirkulaciju nepromenjeno; preostalih 30% se tokom resorpcije hidrolizuje do salicilnee kiseline esterazama u GI traktu, jetri ili plazmi. Pri primeni pojedinačnih doza maksimalna koncentracija salicilata u plazmi se postiže za 1 do 2 sata. Hrana smanjuje brzinu, ali ne i stepen resorpcije.

Distribucija

Salicilna kiselina se obimno distribuira u sva tkiva i tečnosti u telu, uključujući centralni nervni sistem. Najveće koncentracije se nalaze u plazmi, jetri, kori bubrega, srcu i plućima. Acetilsalicilna kiselina i salicilna kiselina se delimično vezuju za proteine u serumu i to uglavnom za albumin. Vezivanje salicilata za proteine zavisi od koncentracije, tj. nije linearno. Pri malim koncentracijama (<100 mikrograma/mL), oko 90% salicilata u plazmi je vezano za albumin, dok se pri višim koncentracijama (>400 mikrograma/mL) vezuje samo oko 40-70%.

Salicilna kiselina prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Metabolizam
Acetilsalicilna kiselina se u plazmi hidrolizuje u salicilnu kiselinu (sa poluživotom od 15-20 minuta) tako da se nivoi acetilsalicilne kiseline u plazmi suštinski ne mogu detektovati 1 do 2 sata nakon doziranja. Salicilna kiselina se primarno konjuguje u jetri kako bi se formirala salicilurna kiselina konjugacijom sa glicinom, salicil fenil glukuronid i salicil acil glukuronid konjugacijom sa glukuronskom kiselinom i nizom drugih metabolita prisutnih u manjem obimu. Nakon pojedinačne doze od 1 g acetilsalicilne kiseline, prosečan poluživot salicilne kiseline je približno 6 sati. Metabolizam salicilata se može zasititi i ukupni telesni klirens se smanjuje pri višim koncentracijama u serumu zbog ograničene sposobnosti jetre da formira i salicilurnu kiselinu i fenil glukuronid. Poluživot salicilata varira u zavisnosti od doze. Nakon toksičnih doza (10 do 20 g), poluživot u plazmi može se povećati na preko 20 sati.

Eliminacija

Salicilna kiselina i njeni metaboliti se izlučuju preko bubrega. Izlučivanje nepromenjenog leka putem bubrega zavisi od pH vrednosti urina. Kako pH urina raste sa 5 na 8, veći deo primenjene doze se eliminiše kao slobodna salicilna kiselina i bubrežni klirens slobodnog salicilata se povećava sa manje od 5% na više od 80%. Nakon terapijskih doza, oko 10% se izlučuje urinom kao salicilna kiselina, 75% kao salicilurna kiselina, 10% kao salicil fenil glukuronid i 5% salicil acil glukuronid.

Paracetamol

Resorpcija

Paracetamol se lako resorbuje iz gastrointestinalnog trakta sa maksimalnom koncentracijom u plazmi koja se postiže u roku od oko 30 minuta do 2 sata nakon ingestije.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, ali se povećava sa povećanjem koncentracije.

Metabolizam

Metaboliše se u jetri i izlučuje se urinom uglavnom u obliku konjugata glukuronida i sulfata.

Hidroksilovani metabolit koji se obično proizvodi u veoma malim količinama oksidazama mešovite funkcije u jetri i koji se uobičajeno detoksikuje konjugacijom sa glutationom u jetri može se akumulirati nakon predoziranja paracetamolom i izazvati oštećenje jetre.

Eliminacija
Manje od 5% paracetamola se izlučuje u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije varira od oko 1 do 4 sata.

Kofein

Resorpcija

Kofein se, nakon oralne primene, potpuno i brzo resorbuje, a maksimalna koncentracija se javlja između 5 i 90 minuta nakon primene doze kod ispitanika u stanju gladovanja. Nema dokaza o postojanju presistemskog metabolizma.

Distribucija

Kofein se distribuira u sve telesne tečnosti. Prosečno vezivanje kofeina za proteine plazme je 35%.

Metabolizam
Kofein se skoro potpuno metaboliše oksidacijom, demetilacijom i acetilacijom, a izlučuje se urinom. Glavni metaboliti su 1-metilksantin, 7-metilksantin, 1,7-dimetilksantin (paraksantin). Metaboliti koji se stvaraju u manjem obimu uključuju 1-metilmokraćnu kiselinu i 5-acetilamino-6 formilamino-3-metiluracil (AMFU).

Eliminacija

Eliminacija kod odraslih je skoro u potpunosti putem metabolizma u jetri.
Kod odraslih se javlja znatna individualna varijabilnost u brzini eliminacije. Prosečno poluvreme eliminacije iz plazme je 4,9 sati sa rasponom od 1,9 do 12,2 sata.

Kombinacija

U kombinaciji tri aktivne supstance, količina svake supstance je mala. Zasićenje procesa eliminacije sa posledičnim rizicima produženog poluživota i toksičnosti ne postoji.

Farmakokinetički podaci za fiksnu kombinaciju acetilsalicilne kiseline, paracetamola i kofeina su u skladu sa farmakokinetičkim profilima utvrđenim ili za svaku od supstanci pojedinačno ili za kombinaciju svakog analgetika sa kofeinom.

Nisu poznate klinički značajne interakcije između acetilsalicilne kiseline, paracetamola i kofeina, niti bilo kakav povećan rizik od interakcija sa drugim lekovima usled njihove kombinovane upotrebe. Nalazi u pogledu farmakokinetike tableta paracetamola/acetilsalicilne kiseline/kofeina su bili prema očekivanjima i nisu primećene interakcije između 3 aktivne supstance.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Acetilsalicilna kiselina

Ispitivanja sa acetilsalicilnom kiselinom na životinjama nisu pokazala toksičnost za organe osim efekata na sluznicu gastrointestinalnog trakta i, pri visokim dozama, oštećenja bubrega. Acetilsalicilna kiselina nema ni mutageni ni karcinogeni potencijal. Utvrđeno je da salicilati imaju teratogene efekte u dozama toksičnim za majku kod brojnih životinjskih vrsta (npr. srčane i skeletne malformacije, defekti srednje linije). Bilo je izveštaja o poremećaju implantacije, embriotoksičnim i fetotoksičnim efektima i poremećaju sposobnosti učenja kod potomaka nakon prenatalnog izlaganja.

Paracetamol

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni terapijskih doza kod ljudi.

Konvencionalne studije na bazi trenutno prihvaćenih standarda za procenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupne.

Predoziranje može dovesti do ozbiljne hepatotoksičnosti.

Kofein

Pokazano je da je kofein lišen mutagenog i onkogenog rizika. U studijama na životinjama različitih vrsta (pacovi, miševi, zečevi), primena veoma visokih doza kofeina bila je povezana sa povećanjem učestalosti urođenih mana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

hipromeloza;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, preželatinizovani (kukuruzni);
stearinska kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani Alu//PVC/PVdC blister sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister (ukupno 10 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ZDRAVLJE AD LESKOVAC,
Vlajkova 199, Leskovac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000749680 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

18.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 002030571 2026 59010 003 000 515 052 04 001 od 24.04.2026.