

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Caffebol, 460 mg/50 mg/10 mg, tablete

INN: paracetamol/kofein/kodein

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 460 mg paracetamola, 50 mg kofeina i 10 mg kodein-fosfata (u obliku kodein-fosfata, hemihidrata).

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Okrugle tablete bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Caffebol je indikovano za kratkotrajnu terapiju akutnog, umerenog bola koji ne reaguje na monoterapiju paracetamolom, ibuprofenom ili acetilsalicilnom kiselinom, kao što je glavobolja (uključujući migrenu), dismenoreja, zubobolja, neuralgija i reumatski bol (uključujući mialgije i bol u zglobovima).

Lek je namenjen za odrasle i decu stariju od 12 godina.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

##### *Odrasli (uključujući starije)*

Preporučena doza je 1-2 tablete najviše do 4 puta na dan. Ne prekoračiti 8 tableta u toku 24 sata.

Interval između uzimanja leka ne treba da bude manji od 4 sata.

##### Adolescenti uzrasta od 16 do 18 godina

Preporučena doza je 1-2 tablete na svakih 6 sati, a po potrebi, najviše do 8 tableta tokom 24h.

##### Adolescenti uzrasta od 12 do 15 godina

Preporučena doza je 1 tableta na svakih 6 sati, a po potrebi, najviše do 4 tablete tokom 24h.

##### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, osim ako lekar nije drugačije odredio, preporučuje se smanjenje pojedinačne doze i povećanje vremenskog intervala između dve doze, kao što je navedeno u sledećoj tabeli:

Klirens kreatinina	Razmak između doza
>10 mL/min	6 sati
<10 mL/min	8 sati

Ukupna dnevna doza paracetamola ne sme da pređe 2 g.

#### *Posebna klinička stanja*

Najmanju moguću dozu, koja ne bi trebalo da bude veća od 60 mg/kg/dan (do maksimalno 2 g dnevno) treba primeniti u sledećim situacijama, osim ako lekar ne odredi drugačije:

- telesna masa manja od 50 kg,
- blaga do umerena hepatocelularna insuficijencija
- *Gilbert-ov* sindrom (nasledna nehemolitička žutica)
- hronični alkoholizam
- dehidracija
- hronična malnutricija (niske rezerve glutaciona u jetri).

#### Način primene

Lek Caffebol se primenjuje oralnim putem.

Lek se ne sme uzimati duže od 3 dana u kontinuitetu bez prethodne konsultacije sa lekarom.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na paracetamol, kodein ili druge opioidne analgetike, kofein, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- astma;
- deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze;
- kod teškog oštećenja funkcije jetre i/ili bubrega;
- trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6);
- deca mlađa od 12 godina,
- kod pacijenata za koje se zna da imaju veoma brz metabolizam posredovan izoenzimom CYP2D6 (ultra brzi CYP2D6 metabolizeri).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Savetuje se posebna pažnja kod primene paracetamola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, oštećenjem funkcije jetre ili respiratornog sistema.

Postojeće oboljenje jetre povećava rizik od oštećenja jetre povezanog sa primenom paracetamola. Opasnost od predoziranja veća je kod pacijenata sa alkoholnom necirotičnom bolešću jetre.

Lek Caffebol se ne sme uzimati sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol ili kodein.

Prekomerno konzumiranje kafe, čaja ili nekih bezalkoholnih pića koja sadrže kofein (npr. Koka kola) treba izbegavati tokom upotrebe leka Caffebol.

Kodein, koji ulazi u sastav leka Caffebol, može da izazove zavisnost ako se u kontinuitetu upotrebljava duže od 3 dana.

Ako se lek Caffebol primenjuje u terapiji glavobolje duže od 3 dana, može da dovede do njenog pogoršanja.

Pacijenti sa opstruktivnom bolešću creva ili akutnim abdominalnim oboljenjima bi trebalo da konsultuju lekara pre primene leka Caffebol. Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji su imali holecistektomiju, s obzirom da je moguća pojava akutnog pankreatitisa ukoliko se primenjuje lek Caffebol.

Savetuje se oprez kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa povećanim anjonskim zjapom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, *HAGMA*),

posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, sepsom, neuhranjenošću i drugim stanjima sa nedostatkom glutationa (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući kontrolu 5-oksoprolina u urinu.

Pacijenti koji uzimaju ili su uzimali inhibitore monoaminooksidaze (MAOI) u prethodne dve nedelje ne treba da uzimaju lek Caffebol (videti odeljak 4.5).

Rizik od istovremene primene sa lekovima sa sedativnim dejstvom kao što su benzodiazepini ili slični lekovi  
Istovremena primena leka Caffebol i lekova sa sedativnim dejstvom kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog navedenih rizika, istovremena primena sa sedativnim lekovima treba da bude rezervisana za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. Ukoliko se donese odluka da se lek Caffebol primeni istovremeno sa sedativnim lekovima, treba primeniti najmanju efektivnu dozu, a trajanje terapije treba da je što kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporuka je da se pacijenti i njihovi negovatelji o ovome obaveste kako bi bili svesni pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Kodein, kao i druge opioide, treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa hipotenzijom, hipotireozom, povredom glave ili povišenim intrakranijalnim pritiskom.

#### Metabolizam posredovan CYP2D6

Kodein se metaboliše u morfin, njegov aktivni metabolit, preko CYP2D6 enzima jetre. Ukoliko pacijent ima deficijenciju ili potpuni nedostatak ovog enzima, adekvatni analgetski efekat neće biti postignut. Procenjuje se da i do 7% bele populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako pacijent ima prekomerni ili veoma brz metabolizam posredovan enzimom CYP2D6, postoji povećani rizik da dođe do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa opioidnom toksičnošću, čak i u uobičajeno propisanim dozama. Ovi pacijenti brzo konvertuju kodein u morfin, zbog čega im je nivo morfina u serumu viši nego što bi se očekivalo. Opšti simptomi opioidne toksičnosti podrazumevaju: konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zenice, nauzeju, povraćanje, opstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima mogu da se jave i simptomi cirkulatorne i respiratorne depresije, koji mogu da budu životno ugrožavajući, a veoma retko i fatalni.

Procene prevalencije osoba sa veoma brzim metabolizam koji je posredovan enzimom CYP2D6 (ultra brzi metabolizeri), u različitim populacijama, objedinjeno su prikazane u donjoj tabeli:

<b>Populacija</b>	<b>Prevalenca (%)</b>
Afrikanci/Etiopljani	29%
Amerikanci afričkog porekla	3,4% do 6,5%
Azijati	1,2% do 2%
Belci	3,6% do 6,5%
Grci	6,0%
Mađari	1,9%
Stanovništvo Severne Evrope	1% do 2%

#### Deca sa oštećenom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se upotreba kodeina kod dece kod koje postoji mogućnost da je respiratorna funkcija oštećena, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška stanja koja zahvataju srce i respiratorni sistem, infekcije gornjih disajnih puteva ili pluća, višestruka trauma ili opsežne operativne procedure. Ovi faktori mogu da pogoršaju simptome toksičnosti morfina.

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

### Paracetamol

Metoklopramid ili domperidon mogu ubrzati resorpciju paracetamola, dok ona može biti usporena pod dejstvom holestiramina

Antikoagulantno dejstvo varfarina i drugih derivata kumarina može biti pojačano usled produžene, redovne primene paracetamola, sa povećanim rizikom od krvarenja; povremena primena paracetamola nije ovde od značaja.

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni paracetamola i flukloksacilina, jer je istovremeno uzimanje tih lekova povezano sa metaboličkom acidozom sa povećanim anjonskim zjapom, posebno kod pacijenata kod kojih su prisutni faktori rizika (videti odeljak 4.4).

Primena lekova koji indukuju mikrozomalne enzime jetre, kao što su antikonvulzivi i oralni kontraceptivi, može ubrzati metabolizam paracetamola, što dovodi do smanjene koncentracije leka u plazmi i bržem stepenu eliminacije; takođe, mogu povećati hepatotoksičnost paracetamola, posebno nakon predoziranja.

U slučaju istovremene primene probenecida, dozu paracetamola treba smanjiti jer probenecid smanjuje klirens paracetamola za 50% tako što sprečava konjugaciju paracetamola sa glukuronskom kiselinom.

Paracetamol može povećati poluživot eliminacije hloramfenikola.

### Kodein

Kodein može da antagonizuje efekat metoklopramida i domperidona na gastrointestinalni motilitet. Istovremena primena antimuskarinika ili lekova sa antimuskarinskim dejstvom može povećati rizik za nastanak teške opstipacije, što može dovesti do paralitičkog ileusa i/ili/retencije mokraće. Kodein može odložiti reapsorpciju meksiletina i tako smanjiti njegovo antiaritmicko dejstvo.

Lekovi koji inhibiraju aktivnost enzima CYP2D6 (kao što su cimetidin i hinidin) mogu da smanje analgetski efekat kodeina.

Kodein može pojačati dejstvo depresora CNS-a (uključujući alkohol).

Kodein treba davati oprezno pacijentima koji su na terapiji MAO inhibitorima. Opioidni analgetici mogu stupiti u interakciju sa MAO inhibitorima i dovesti do serotoninskog sindroma. Iako su dokazi o interakciji sa kodeinom ograničeni, moguće je da dođe do slične interakcije prilikom istovremene primene kodeina sa MAO inhibitorima, pa se njegova primena ne preporučuje kod pacijenata u toku, kao i dve nedelje nakon prestanka terapije MAO inhibitorima.

### Sedativni lekovi, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena opioida sa lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog dejstva na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

### Kofein

Kofein, kao stimulans CNS-a, ima antagonistički efekat prema delovanju sedativa i sredstava za smirenje. Kofein može pojačati tahikardijalni efekat nekih dekongestiva.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Lek Caffebol je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Postoji mogućnost nastanka respiratorne depresije kod novorođenčeta, pod dejstvom kodeina.

Mnogobrojni podaci koji se tiču bezbednosti primene paracetamola u trudnoći ne ukazuju na pojavu malformacija niti na fetoneonatalno toksično dejstvo. Na osnovu epidemioloških studija nije dokazan uticaj na razvoj nervnog sistema kod dece koja su *in utero* bila izložena paracetamolu. Ukoliko je to klinički neophodno, paracetamol se može koristiti tokom trudnoće, ali trebalo bi primenjivati najmanju dozu sa kojom se postiže efikasnost, u što kraćem vremenskom periodu i sa što manjom učestalošću uzimanja leka.

### Dojenje

Lek Caffebol je kontraindikovano kod žena u periodu dojenja (videti odeljak 4.3).

Pri uobičajenim terapijskim dozama, kodein i njegov aktivni metabolit mogu biti prisutni u majčinom mleku u vrlo niskoj koncentraciji i ne očekuje se da će se kod odojčeta ispoljiti njegova neželjena dejstva. Međutim, ako pacijentkinja ima izuzetno brz metabolizam posredovan enzimom CYP2D6, morfin, kao aktivni metabolit kodeina, može biti prisutan u većoj koncentraciji u mleku, pa vrlo retko može kod odojčeta da dovede do pojave simptoma opioidne toksičnosti, uz moguću smrtnu ishod.

Paracetamol i kofein se izlučuju u majčino mleko, ali ne u klinički značajnoj količini. Iako značajan toksični efekat kofeina na odojčete nije zabeležen, primena preparata koji u svom sastavu imaju kofein se ne preporučuje tokom perioda dojenja, s obzirom da kofein može imati stimulatívni efekat na odojčete (pojačana razdražljivost).

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju paracetamola, kodeina i kofeina na plodnost

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Caffebol može izazvati pospanost ili vrtoglavicu zbog čega se ne preporučuje upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama za vreme uzimanja ovog leka. Unos velikih količina čaja, kafe ili koka kole (ili drugih napitaka koji sadrže kofein) sa lekom Caffebol, može dodatno pojačati osećaj napetosti i razdražljivosti.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10.000$ ) i ona čija učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

### **Paracetamol**

<b>MedDRA klasifikacija po organskim sistemima</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Trombocitopenija Agranulocitoza	Veoma retko
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Anafilaksa Alergije (ne uključujući angioedem)	Veoma retko
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Bronhospazam*	Veoma retko
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Insuficijencija jetre	Veoma retko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Kožne reakcije preosetljivosti uključujući osip, svrab, znojenje, purpuru, urtikariju i angioedem	Veoma retko

	Takođe su zabeleženi veoma retki slučajevi teških kožnih reakcija: <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), dermatitis izazvan lekom, akutna generalizovana egzemantozna pustuloza (AGEP)	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Sterilna piurija (mutan urin)	Veoma retko

\*Prilikom upotrebe paracetamola, zabeleženi su slučajevi bronhospazma, ali je veća verovatnoća da do toga dođe kod pacijenata sa astmom, koji su osetljivi na aspirin ili na druge NSAIL.

## Kofein

MedDRA klasifikacija po organskim sistemima	Neželjena dejstva	Učestalost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica, glavobolja, tremor	Nije poznato
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Nervoza, razdražljivost	Nije poznato

Kada se uz preporučeni režim doziranja kombinacije paracetamol-kofein-kodein unosi uobičajena količina kofeina iz hrane i napitaka, posledični povećani unos kofeina može povećati mogućnost pojave neželjenih dejstava kao što su: nesаница, nemir, anksioznost, razdražljivost, glavobolja, gastrointestinalne smetnje i palpitacije.

## Kodein

Neželjene reakcije zabeležene tokom postmarketinškog praćenja, navedene su u donjoj tabeli prema MedDRA klasifikaciji prema sistemima organa.

MedDRA klasifikacija po organskim sistemima	Neželjena dejstva	Učestalost
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Zavisnost od leka može da se javi posle produžene upotrebe kodeina u većim dozama*	Nije poznato
	Halucinacije, noćne more, nemir	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Opstipacija, nauzeja, povraćanje, dispepsija, suvoća usta, akutni pankreatitis kod pacijenata sa holecistektomijom u anamnezi	Nije poznato
	Grčevi u stomaku	Retko
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica, pogoršanje glavobolje kod produžene primene, pospanost	Nije poznato
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Problemi sa mokrenjem (dizurija, učestalo mokrenje, smanjena količina urina)	Nije poznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Pruritus, znojenje	Nije poznato
	Alergijske reakcije (svrab, osip na koži, edem lica)	Nije poznato
<i>Poremećaji oka</i>	Zamućen vid, dupli vid	Nije poznato
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Palpitacije	Nije poznato

<i>Vaskularni poremećaji</i>	Naleti crvenila, posturalna hipotenzija	Nije poznato
------------------------------	---	--------------

\*Produžena primena kodeina može dovesti do zavisnosti od leka, pa je prilikom prestanka primene leka moguća pojava simptoma u vidu nemira i razdražljivosti.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### **Paracetamol**

Predoziranje paracetamolom može dovesti do teškog oštećenja jetre i ponekad do akutne tubularne nekroze. Do teškog oštećenja jetre dolazi usled ireverzibilnog vezivanja toksičnih metabolita paracetamola za tkivo jetre. Akutna tubularna nekroza se može javiti čak i u odsustvu teškog oštećenja jetre. Simptomi predoziranja u prvih 24 sata obuhvataju bledilo, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu. Mogu se javiti poremećaj metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teških trovanja, insuficijencija jetre može dovesti do encefalopatije, kome i smrti.

##### Terapija

U slučaju predoziranja, potrebna je hitna medicinska pomoć, čak iako nema značajnih ranijih simptoma. Intravenska primena N-acetilcisteina (NAC) je efikasna do 8 sati nakon predoziranja. Efikasnost terapije opada nakon tog vremena, ali NAC može biti koristan u periodu do 24 časa. Oralna primena metionina takođe može biti korisna u periodu od 10 do 12 sati nakon predoziranja. Potrebno je primeniti aktivni ugljnj najviše do 1 sata nakon predoziranja ukoliko je doza primenjenog paracetamola veća od 12 g ili 150 mg/kg.

##### **Kodein**

U prvoj fazi predoziranja kodeinom javljaju se mučnina i povraćanje. Respiratorna depresija može izazvati cijanozu, usporeno disanje, pospanost, ataksiju. Mogu se javiti mioza, konvulzije, hipotenzija.

##### Terapija

Lečenje uključuje opšte simptomatske i potporne mere uključujući pročišćavanje disajnih puteva i praćenje vitalnih znakova do stabilizacije. Treba razmotriti primenu aktivnog uglja unutar jednog sata nakon unosa više od 350 mg kodeina kod odraslih osoba ili više od 5 mg/kg kodeina kod dece. Treba primeniti nalokson ako je prisutna koma ili respiratorna depresija. Potrebno je posmatranje najmanje četiri sata nakon upotrebe kodeina.

##### **Kofein**

Predoziranje kofeinom može rezultirati bolom u epigastrijumu, povraćanjem, pojačanom diurezom, tahikardijom ili srčanom aritmijom, stimulacijom CNS-a (nesanica, nemir, uzbuđenje, uznemirenost, nervoza, drhtanje i konvulzije).

##### Terapija

Specifični antidot nije dostupan, ali mogu se koristiti potporne mere kao što su antagonisti beta adrenoreceptora za poništavanje kardiotoksičnih neželjenih efekata.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** analgetici; ostali analgetici i antipiretic

**ATC šifra:** N02BE51

Paracetamol je analgetik sa antipiretičkim dejstvom.

#### *Kodein*

Kodein je slab analgetik sa centralnim dejstvom i koristi se u analgetskoj kombinaciji kako bi se omogućilo aditivno dejstvo koje se postiže zahvaljujući različitim mehanizmima delovanja.

Kodein svoje dejstvo ispoljava preko  $\mu$  opioidnih receptora, iako ima nizak afinitet za te receptore, a analgetsko dejstvo kodeina potiče od njegove konverzije u morfin. Kodein se, posebno u kombinaciji sa drugim analgeticima, kao što je paracetamol, pokazao efikasnim kod akutnog nociceptivnog bola.

#### *Kofein*

Kofein je stimulator CNS-a i utiče na popravljavanje raspoloženja. Za kofein je takođe pokazano da deluje kao adjuvantni analgetik, kada se koristi u kombinaciji sa analgeticima bez centralnog dejstva, kao što je paracetamol.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Paracetamol se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta sa postizanjem maksimalne koncentracije u plazmi 30 do 60 minuta nakon oralne primene. Paracetamol se metaboliše u jetri i izlučuje urinom, uglavnom u vidu konjugata glukuronida i konjugata sulfata. Manje od 5% se eliminiše u vidu nepromenjenog paracetamola. Poluvreme eliminacije se kreće od 1-3 sata. Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo pri uobičajenim terapijskim dozama, ali je dozno zavisno.

Kodein-fosfat se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 1 sata. Kodein se metaboliše procesom O- i N-demetilacije u jetri, u morfin i norkodein. Kodein i njegovi metaboliti se gotovo u potpunosti izlučuju putem bubrega, uglavnom kao konjugati glukuronske kiseline. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 3-4 sata.

Kofein se odmah resorbuje nakon oralnog unosa i široko raspodeljuje po organizmu. Lako prodire u CNS. Kod odraslih, kofein se gotovo u potpunosti metaboliše u jetri procesima oksidacije, demetilacije i acetilacije i izlučuje urinom u vidu različitih metabolita, pri čemu se svega oko 1% izlučuje nepromenjeno. Poluvreme eliminacije kod odraslih iznosi od 3 do 6 sati. Kofein se smatra adjuvansom koji poboljšava efekat analgetskih supstanci.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Konvencionalne studije za evaluaciju reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola, u skladu sa trenutno prihvaćenim standardima, nisu dostupne.

Kodein i kofein, pojedinačno i u kombinaciji, imaju dobro utvrđen bezbedonosni profil. Nema drugih značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka koji bi se mogli dodati informacijama koje su date u drugim poglavljima Sažetka karakteristika leka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Celuloza, mikrokristalna

- Magnezijum-stearat
- Compap Coarse L 90 granulat (skrob, preželatizovani; povidon, stearinska kiselina)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je AL/PE strip u kome se nalazi 6 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 stripa sa po 6 tableta (ukupno 12 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**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put bb  
Vršac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01839-22-001

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

Datum prve dozvole: 28.05.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.08.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2023.