SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

1 NAZIV LIJEKA

Panmigris 250 mg/250 mg/65 mg filmom obložene tablete

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg acetilsalicilatne kiseline, 250 mg paracetamola i 65 mg kofeina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 0,03 mg benzoatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta filmom obložena tableta (širine 7,2 mm i duljine 17,5 mm) s utisnutim slovom "E" na jednoj strani.

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Panmigris je indiciran za akutno liječenje glavobolje i napadaja migrene kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (18 godina i stariji)

Glavobolja:

Uobičajena preporučena doza je 1 tableta; dodatna tableta može se uzeti s razmakom od 4 do 6 sati između doza. U slučaju jače boli, moguće je uzeti 2 tablete. Ako je potrebno, dodatne 2 tablete mogu se uzeti s razmakom od 4 do 6 sati između doza. Panmigris tablete obložene su filmom koji postaje sklizak u kontaktu sa slinom, što olakšava gutanje tablete.

Panmigris je namijenjen za kratkotrajnu primjenu, do 4 dana za glavobolju.

Migrena:

Uzmite 2 tablete kada se pojave simptomi. Ako je potrebno, mogu se uzeti dodatne 2 tablete, s razmakom od 4 do 6 sati između doza. Panmigris tablete obložene su filmom koji postaje sklizak u kontaktu sa slinom, što olakšava gutanje tablete.

Panmigris je namijenjen za kratkotrajnu primjenu, do 3 dana za migrenu.

Za glavobolju i migrenu, unos mora biti ograničen na 6 tableta u 24 sata. Lijek se ne smije upotrijebiti dulje vrijeme ili u većoj dozi bez prethodnog savjetovanja s liječnikom (vidjeti dio 4.4).

Svaku dozu potrebno je uzeti s punom čašom vode.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Sigurnost i djelotvornost Panmigrisa kod djece i adolescenata nisu ustanovljene. Upotreba Panmigrisa kod djece i adolescenata stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Na temelju općih medicinskih razmatranja, potreban je oprez kod starijih osoba, osobito kod starijih bolesnika niske tjelesne težine.

Oštećenje jetre i bubrega

Učinak jetrene ili bubrežne bolesti na farmakokinetiku Panmigrisa nije ustanovljen. Zbog mehanizma djelovanja acetilsalicilatne kiseline i paracetamola, ovo bi moglo pogoršati bubrežnu ili jetrenu insuficijenciju. Stoga je Panmigris kontraindiciran kod bolesnika s teškom jetrenom ili teškom bubrežnom insuficijencijom i zatajenjem (npr. GFR <30 mL/min/1,73 m^2) (vidjeti dio 4.3) te ga treba upotrijebiti s oprezom u bolesnika s blagom do umjerenom jetrenom ili blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR >30 mL/min/1,73 m^2) (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na acetilsalicilatnu kiselinu, paracetamol, kofein ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Bolesnici kod kojih napade astme, bronhospazma, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa izaziva acetilsalicilatna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi poput diklofenaka ili ibuprofena.
- Aktivni želučani ili crijevni ulkus, gastrointestinalno krvarenje ili perforacija te kod bolesnika s poviješću peptičkog ulkusa.
- Hemofilija ili drugi hemoragijski poremećaji
- Teško zatajenje jetre ili teška bubrežna insuficijencija ili zatajenje (GFR <30 mL/min/1,73 m^2)
- Teško srčano zastajenja
- Unos više od 15 mg metotreksata tjedno (vidjeti dio 4.5)
- Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito:

- Panmigris se ne smije uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ili paracetamol.
- Kao i kod drugih terapija za akutnu migrenu, prije liječenja sumnjive migrene kod bolesnika koji prethodno nisu dijagnosticirani kao osobe koje pate od migene, te kod osoba koje pate od migrene koji se javljaju s atipičnim simptomima, treba voditi računa o isključivanju drugih potencijalno ozbiljnih neuroloških stanja.
- Bolesnici koji doživljavaju povraćanje u više od 20% svojih napada migrene ili kojima je potreban odmor u krevetu u više od 50% svojih napada migrene ne smiju koristiti Panmigris
- Ako bolesnik ne osjeti olakšanje migrene nakon prve doze od 2 tablete Panmigrisa trebao bi potražiti savjet liječnika.
- Dugotrajna upotreba bilo koje vrste lijekova protiv bolova za glavobolje može ih pogoršati. Ako se ovo stanje iskusi ili sumnja na njega, treba potražiti savjet liječnika i prekinuti liječenje. Dijagnoza glavobolje zbog prekomjerne upotrebe lijekova trebala bi se sumnjati kod bolesnika koji imaju kronične glavobolje (15 dana ili više mjesečno) uz istodobnu prekomjernu upotrebu lijekova za

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

glavobolju dulje od 3 mjeseca. Stoga se ovaj lijek ne smije upotrijebiti više od 10 dana mjesečno tijekom više od 3 mjeseca.

- Oprez je potreban kod bolesnika koji su u riziku od dehidracije (npr. zbog bolesti, proljeva ili prije ili nakon velike operacije).
- Panmigris može prikriti znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamičkih svojstava.

Zbog prisutnosti acetilsalicilatne kiseline:

- Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline s drugim sistemskim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba se izbjegavati zbog mogućnosti dodatnih neželjenih učinaka (vidjeti dio 4.5).
- Panmigris treba upotrijebiti s oprezom u bolesnika koji pate od gihta, oštećene bubrežne ili jetrene funkcije, dehidracije, nekontrolirane hipertenzije i dijabetes melitusa.
- Acetilsalicilatna kiselina u niskim dozama smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Zbog toga, bolesnici koji imaju smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline mogu doživjeti napade gihta.
- Acetilsalicilatna kiselina poznata je po tome da uzrokuje zadržavanje natrija i vode, što može pogoršati hipertenziju, kongestivno zatajenje srca i oštećenje bubrega.
- Panmigris treba upotrijebiti s oprezom kod bolesnika koji pate od teškog nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), jer acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Čimbenici koji mogu povećati rizik od hemolize su, npr. visoka doza, groznica ili akutne infekcije.
- Panmigris može dovesti do povećane sklonosti krvarenju tijekom i nakon kirurških zahvata (uključujući manje operacije, npr. vađenje zuba) zbog inhibicijskog učinka acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, koji traje otprilike 4 do 8 dana nakon primjene.
- Acetilsalicilatna kiselina smanjuje adhezivnost trombocita i povećava vrijeme krvarenja. Mogu se pojaviti hematološki i hemoragijski učinci, koji mogu biti ozbiljni. Bolesnici trebaju prijaviti bilo kakve neuobičajene simptome krvarenja svom liječniku.
- Panmigris se ne smije uzimati zajedno s antikoagulansima ili drugim lijekovima koji inhibiraju agregaciju trombocita bez nadzora liječnika (vidjeti dio 4.5). Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo pratiti. Potreban je oprez u slučaju metroragije ili menoragije.
- U slučaju gastrointestinalnog (GI) krvarenja ili ulceracije kod bolesnika koji primaju ovaj lijek, odmah treba prestati s uzimanjem lijeka Panmigris. GI krvarenje, ulceracija ili perforacija, koja može biti smrtonosna, prijavljeni su kod svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne povijesti ozbiljnih GI događaja. Općenito, imaju ozbiljnije posljedice kod starijih osoba. Rizik od GI krvarenja može biti povećan alkoholom, kortikosteroidima i NSAIL-ima (vidjeti dio 4.5).
- Panmigris može izazvati bronhospazam i pogoršanje astme (tzv. intolerancija na analgetike / analgetička astma) ili druge reakcije preosjetljivosti. Čimbenici rizika uključuju prisutnu bronhalnu astmu, sezonski alergijski rinitis, nosne polipe, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest ili kroničnu infekciju dišnih puteva (posebno ako je povezana sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu). Ovo se također odnosi na bolesnike koji pokazuju alergijske reakcije (npr. kožne reakcije, svrbež, urtikarija) na druge tvari. Preporučuje se poseban oprez kod takvih bolesnika (spremnost za hitne slučajeve).
- Panmigris se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina osim ako nije izričito indicirano, jer postoji moguća povezanost između acetilsalicilatne kiseline i Reyeovog sindroma kada se daje djeci i adolescentima. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja pogađa mozak i jetru, i može biti smrtonosna.
- Acetilsalicilatna kiselina može ometati testove funkcije štitnjače zbog lažno niskih koncentracija levotiroksina (T_4) ili trijodtironina (T_3) (vidjeti dio 4.5).

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Zbog prisutnosti paracetamola:

- Predoziranje paracetamolom može izazvati zatajenje jetre koje može dovesti do transplantacije jetre ili smrti. Postojeća bolest jetre povećava rizik od oštećenja jetre povezanog s paracetamolom.
- Ukupnu korist i rizik treba razmotriti prije upotrebe kod bolesnika s dijagnosticiranim oštećenjem jetre ili bubrega.
- Prijavljeni su slučajevi disfunkcije/zatajenja jetre kod bolesnika sa sniženom razinom glutationa kao

  što su teška malnutricija, anoreksija, niski indeks tjelesne mase ili kronični teški alkoholičari ili imaju

  sepsu.
- U bolesnika sa sniženom razinom glutationa, upotreba paracetamola može povećati rizik od metaboličke acidoze.
- Rizik od toksičnosti paracetamola može biti povećan kod bolesnika koji primaju druge potencijalno hepatotoksične lijekove ili lijekove koji induciraju mikrosomalne enzime jetre (npr. rifampicin, izoniazid, kloramfenikol, hipnotike i antiepileptike uključujući fenobarbital, fenitoin i karbamazepin) (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnike treba upozoriti da ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol istovremeno zbog rizika od teškog oštećenja jetre u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.9).
- Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Zbog prisutnosti kofeina:

- Panmigris treba davati s oprezom bolesnicima s gihtom, hipertireozom i aritmijom.
- Bolesnik bi trebao ograničiti upotrebu lijekova koji sadrže kofein prilikom uzimanja Panmigrisa, jer višak kofeina može uzrokovati nervozu, razdražljivost, nesanicu i povremeno ubrzan rad srca.

Podaci o pomoćnim tvarima:

- Panmigris sadrži 0,03 mg benzoatne kiseline po tableti. Benzoatna kiselina može pojačatižuticu u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekove koji sadrže kombinaciju acetilsalicilatne kiseline, paracetamola i kofeina ne treba koristiti istodobno s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu i specifične inhibitore ciklooksigenaze-2, jer to može povećati rizik od nuspojava.

Interakcije lijekova s drugim tvarima koje bi mogle biti uzrokovane svakim pojedinačnim sastojkom dobro su poznate i nema naznaka da bi se one mogle promijeniti kroz kombiniranu upotrebu. Nema sigurnosno relevantnih interakcija između acetilsalicilatne kiseline i paracetamola.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 4-1 Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

Kombinacija acetilsalicilatne kiseline s:	**Mogući ishod:**
Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)	Postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja zbog sinergijskih učinaka. Ako je istodobna primjena nužna, gdje je prikladno, može se razmotriti upotreba gastroprotekcije za profilaksu oštećenja gastrointestinalnog trakta uzrokovanog nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Kortikosteroidi	Postoji povećan rizik od GI ulceracija ili krvarenja zbog sinergijskih učinaka. Bilo bi preporučljivo razmotriti upotrebu gastroprotekcije kod bolesnika koji uzimaju ASK i kortikosteroide, posebno ako su stariji. Stoga se istodobna upotreba ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Oralni antikoagulansi (npr. kumarinski derivati)	ASK može povećati antikoagulantni učinak. Treba provoditi kliničko i laboratorijsko praćenje vremena krvarenja i protrombinskog vremena. Istodobna primjena stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Trombolitici	Postoji povećan rizik od krvarenja. Posebno, liječenje ASK-om ne bi trebalo započeti unutar prvih 24 sata nakon liječenja alteplazom kod bolesnika s akutnim moždanim udarom. Istodobna primjena stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Heparin i inhibitori agregacije trombocita (tiklopidin, klopidogrel, cilostazol)	Postoji povećan rizik od krvarenja. Treba provoditi kliničko i laboratorijsko praćenje vremena krvarenja. Istodobna primjena stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	Mogu utjecati na koagulaciju ili funkciju trombocita kada se uzimaju istovremeno s ASK, što može dovesti do povećane pojave krvarenja općenito, a posebno gastrointestinalnog krvarenja. Stoga treba izbjegavati istovremenu upotrebu.
Fenitoin	ASK povećava serumske razine; serumski fenitoin treba pažljivo pratiti.
Valproat	ASK mu inhibira metabolizam te stoga može povećati njegovu toksičnost; razine valproata treba pažljivo pratiti.
Antagonisti aldosterona (spironolakton, kanrenoat)	ASK im može smanjiti aktivnost zbog inhibicije izlučivanja natrija u urinu; krvni tlak treba pažljivo pratiti.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Diuretici Henleove petlje (npr. furosemid)	ASK im može smanjiti aktivnost zbog natjecanja i inhibicije urinarnih prostaglandina. NSAIL-i mogu uzrokovati akutno zatajenje bubrega, osobito kod dehidriranih bolesnika. Ako se diuretik primjenjuje istovremeno s ASK, potrebno je osigurati odgovarajuću hidrataciju bolesnika i pratiti funkciju bubrega i krvni tlak, osobito pri započinjanju liječenja diureticima.
Antihipertenzivi (ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, blokatori kalcijevih kanala)	ASK im može smanjiti aktivnost zbog kompeticije i inhibicije urinarnih prostaglandina. Ova kombinacija može dovesti do akutnog zatajenja bubrega kod starijih ili dehidriranih bolesnika. Preporučuje se pažljivo praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije prilikom započinjanja liječenja te redovita hidratacija bolesnika. U slučaju kombinacije s verapamilom, također treba pratiti vrijeme krvarenja.
Urikozurici (npr. probenecid, sulfinpirazon)	ASK može smanjiti svoju aktivnost zbog inhibicije tubularne reapsorpcije, što dovodi do visokih razina ASK u plazmi.
Metotreksat ≤ 15 mg/tjedno	Kao i svi NSAIL, ASK smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata, povećavajući njegove koncentracije u plazmi i time njegovu toksičnost. Istodobna primjena NSAIL stoga se ne preporučuje kod bolesnika liječenih visokim dozama metotreksata (vidjeti dio 4.3). Rizik od interakcija između metotreksata i NSAIL također treba uzeti u obzir kod bolesnika koji uzimaju niske doze metotreksata, posebno onih s promijenjenom funkcijom bubrega. Ako je kombinirano liječenje nužno, treba pratiti kompletnu krvnu sliku, funkciju jetre i bubrega, osobito tijekom prvih dana liječenja.
Sulfonilureje i inzulin	ASK povećava njihov hipoglikemijski učinak, stoga može biti prikladno smanjenje doze antidijabetika ako se koriste velike doze salicilata. Preporučuje se pojačana kontrola razine glukoze u krvi.
Alkohol	Postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja; ovu kombinaciju treba izbjegavati.
Acetazolamid	Acetilsalicilatna kiselina u visokim dozama može pojačati učinak acetazolamida. Stoga treba izbjegavati acetazolamid ili prilagoditi dozu.

Tablica 4-2 Paracetamol

Kombinacija paracetamola s:	**Mogući ishod:**
Induktori jetrenih enzima ili potencijalno hepatotoksične tvari (npr., alkohol, rifampicin, izoniazid, hipnotici i antiepileptici uključujući fenobarbital, fenitoin i karbamazepin)	Povećana toksičnost paracetamola koja može dovesti do oštećenja jetre čak i pri inače bezopasnim dozama paracetamola; stoga treba pratiti funkciju jetre (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena se ne preporučuje.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Kloramfenikol	Paracetamol može povećati rizik od povišenih koncentracija kloramfenikola u plazmi. Istodobna upotreba se ne preporučuje.
Zidovudin	Paracetamol može povećati sklonost razvoju neutropenije; stoga treba provoditi hematološko praćenje krvi. Istodobna primjena nije preporučena osim pod nadzorom liječnika.
Probenecid	Smanjuje klirens paracetamola, stoga doze paracetamola treba smanjiti kada se kombinira s probenecidom. Stoga se istodobna primjena ne preporuča.

Oralni antikoagulansi	Ponovljena upotreba paracetamola dulje od jednog tjedna povećava učinke antikoagulansa. Sporadične doze paracetamola nemaju značajan učinak.
Propantelin ili drugi lijekovi koji dovode do usporenog pražnjenja želuca	Ovi lijekovi odgađaju apsorpciju paracetamola; brzo olakšanje boli može biti odgođeno i smanjeno.
Metoklopramid ili drugi lijekovi koji ubrzavaju pražnjenje želuca	Ovi lijekovi ubrzavaju apsorpciju paracetamola, povećavajući učinkovitost i početak analgezije.
Kolestiramin	Smanjuje apsorpciju paracetamola; stoga se kolestiramin ne smije davati unutar 1 sata od paracetamola ako se želi postići maksimalna analgezija.
Flukloksacilin	Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4-3 Kofein

Kombinacija kofeina s:	**Mogući ishod:**
Hipnotički agensi (npr., benzodiazepini, barbiturati, antihistaminici, itd.)	Istodobna primjena može smanjiti hipnotički učinak ili suprotstaviti se antikonvulzivnim učincima barbiturata. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Ako je potrebno, kombinacija može biti korisnija ujutro.
Litij	Apstinencija od kofeina povećava serumsku koncentraciju litija jer bubrežno izlučivanje litija može biti povećano kofeinom, stoga, kada se prekine liječenje kofeinom, možda će biti potrebno smanjiti dozu litija. Stoga se istodobna primjena ne preporuča.
Disulfiram	Alkoholičare koji se oporavljaju uz liječenje disulfiramom potrebno je upozoriti da izbjegavaju upotrebu kofeina kako bi se izbjeglo pogoršanje sindroma apstinencije od alkohola zbog kardiovaskularne i cerebralne ekscitacije izazvane kofeinom.
Tvari tipa efedrina	Njihova kombinacija mogla bi povećati potencijal za ovisnost. Stoga se istodobna primjena ne preporuča.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Simpatomimetici ili levotiroksin	Njihova kombinacija mogla bi imati pojačan tahikardni učinak zbog sinergijskih učinaka. Stoga se istodobna primjena ne preporuča.
Teofilin	Istodobna primjena mogla bi smanjiti izlučivanje teofilina.
Antibakterijski lijekovi tipa kinolona (ciprofloksacin, enoksacin i pipemidna kiselina), terbinafin, cimetidin, fluvoksamin i oralni kontraceptivi	Povećani poluživot kofeina zbog inhibicije jetrenog puta citokroma P-450; stoga, bolesnici s jetrenim poremećajima, srčanim aritmijama ili latentnom epilepsijom trebaju izbjegavati uzimanje kofeina.
Nikotin, fenitoin i fenilpropanolamin	Smanjuju poluvrijeme eliminacije kofeina.
Klozapin	Kofein povećava razinu klozapina u serumu zbog vjerojatne interakcije kroz farmakokinetičke i farmakodinamičke mehanizme. Razinu klozapina u serumu treba pratiti. Istodobna primjena stoga se ne preporuča.

Interakcija s laboratorijskim ispitivanjima

- Visoke doze ASK mogu utjecati na rezultate nekoliko kliničko-kemijskih laboratorijskih testova.
- Unos paracetamola može utjecati na rezultate mokraćne kiseline pri upotrebi fosfotungstične kiseline i na glikemiju pri upotrebi metode glukoza oksidaza/peroksidaza.
- Kofein može obrnuti učinke dipiridamola i adenozina na protok krvi kroz srčani mišić, čime ometa rezultate testova snimanja miokarda. Preporučuje se da se unos kofeina obustavi najmanje 24 sata prije testa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje tijekom trudnoće. Ovaj lijek je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema dostupnih adekvatnih podataka o upotrebi Panmigrisa kod trudnica. Istraživanja na životinjama nisu provedena s kombinacijom acetilsalicilatne kiseline, paracetamola i kofeina (vidjeti dio 5.3).

Acetilsalicilatna kiselina

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja sugeriraju povećan rizik od spontanog pobačaja te srčanih malformacija i gastroschize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina pokazala je povećani gubitak prije i poslije implantacije te embrio-fetalnu letalnost. Osim toga, zabilježena je povećana učestalost raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kojima je tijekom organogenetskog razdoblja dan inhibitor sinteze prostaglandina. Od 20. tjedna trudnoće nadalje, upotreba acetilsalicilatne kiseline može uzrokovati oligohidramnion zbog fetalne bubrežne disfunkcije. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida. Također, postoje izvještaji o konstrikciji *ductus arteriosusa* nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, acetilsalicilatna kiselina ne smije se davati osim ako nije jasno nužno. Ako žena koja pokušava zatrudnjeti ili je u prvom i drugom tromjesečju trudnoće koristi

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

acetilsalicilatnu kiselinu, doza treba biti što niža, a trajanje liječenja što kraće. Antenatalno praćenje za oligohidramnion i konstrikciju *ductus arteriosusa* treba razmotriti nakon izloženosti acetilsalicilatnoj kiselini nekoliko dana od 20. tjedna gestacije nadalje. Acetilsalicilatna kiselina treba se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili konstrikcija ductus arteriosusa.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje *ductus arterios*usa i plućna hipertenzija);
- renalnoj disfunkciji (vidi gore)

Majku i novorođenče, na kraju trudnoće;

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja rezultira odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidi djelove 4.3 i 5.3).

Paracetamol

Velika količina podataka o trudnicama ne ukazuje na malformacije niti na feto/neonatalnu toksičnost. Epidemiološka ispitivanja o neurorazvoju djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Ako je klinički potrebno, paracetamol se može upotrijebiti tijekom trudnoće, no treba ga upotrijebiti u najnižoj učinkovitoj dozi, u najkraćem mogućem vremenu i s najnižom mogućom učestalošću.

Kofein

Postoje dokazi da dugotrajni unos velikih količina kofeina može dovesti do spontanog pobačaja ili prijevremenog poroda kod trudnica. Neklinička ispitivanja su pokazala reproduktivnu toksičnost pri vrlo visokim dozama.

Dojenje

Salicilati, paracetamol i kofein izlučuju se u majčino mlijeko. Zbog sadržaja kofeina, ponašanje dojenčeta može biti pod utjecajem (uzbuđenje, loš obrazac spavanja). Zbog salicilata, postoji i potencijal za štetne učinke na funkciju trombocita kod dojenčeta (moglo bi uzrokovati blago krvarenje), iako nijedan nije prijavljen. Također, postoje zabrinutosti oko upotrebe ASK zbog mogućeg razvoja Reyeva sindroma kod dojenčadi. Stoga se Panmigris ne preporučuje tijekom dojenja.

Plodnost

Acetilsalicilatna kiselina

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu / sintezu prostaglandina mogu uzrokovati smanjenje plodnosti kod žena djelovanjem na ovulaciju. Ovo je reverzibilno nakon prekida liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitvanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako primijetite nuspojave poput vrtoglavice ili pospanosti, ne smijete upravljati vozilima ili raditi na strojevima. Obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

4.8 Nuspojave

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Mnoge od sljedećih nuspojava jasno ovise o dozi i variraju od osobe do osobe.

Tablica 4-4 pruža popis nuspojava iz 16 kliničkih ispitivanja s jednom dozom o djelotvornosti i sigurnosti Panmigrisa u liječenju migrene, glavobolje ili zubobolje povezane s vađenjem zuba, koje su uključivale 4809 ispitanika liječenih Panmigrisom, te iz spontanih izvještaja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave uključene u tablicu bile su one koje su smatrane barem moguće povezane s primjenom Panmigrisa i navedene su silaznim redoslijedom učestalosti unutar MedDRA klasifikacije organskih sustava.

Za nuspojave iz sustava spontanog prijavljivanja, učestalosti se ne mogu pouzdano odrediti.

Nuspojave su navedene kako slijedi, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti Učestalost se definira kao: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1.000 do <1/100), rijetko (≥1/10.000 do <1/1.000), vrlo rijetko (<1/10.000), uključujući izolirana izvješća i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4-*4* ***Nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja i iz spontanih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet***

Organski sustav	**Učestalost**	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	Rijetko	Faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Produljeno vrijeme krvarenja, trombocitopenija, ekhimoza
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost*, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Smanjen apetit
	Nepoznato	Zadržavanje natrija i tekućine, metabolička acidoza s visokim anionskim procjepom
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nervoza
	Manje često	Nesanica
	Rijetko	Anksioznost, euforično raspoloženje, napetost
	Nepoznato	Nemir
Poremećaji živčanog sustava	Često	Vrtoglavica
	Manje često	Tremor, parestezija, glavobolja
	Rijetko	Disgeuzija, poremećaj pažnje, amnezija, abnormalna koordinacija, hiperstezija, sinusna glavobolja
	Nepoznato	Migrena, pospanost
Poremećaji oka	Rijetko	Bol u oku, smetnje vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus
	Nepoznato	Privremeni gubitak sluha
Srčani poremećaji	Manje često	Aritmija, Kounisov sindrom
	Nepoznato	Palpitacije
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Crvenilo, poremećaj perifernih krvnih žila

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

	Nepoznato	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko	Epistaksa, hipoventilacija, rinoreja
	Nepoznato	Bronhospazam, dispneja, astma
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina, nelagoda u trbuhu
	Manje često	Suha usta, proljev, povraćanje
	Rijetko	Podrigivanje, nadutost, disfagija, oralna parestezija, hipersekrecija sline
	Nepoznato	Bol u gornjem dijelu trbuha, dispepsija, bol u trbuhu, gastrointestinalno krvarenje (uključujući krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, želučano krvarenje, krvarenje iz želučanog ulkusa, krvarenje iz duodenalnog ulkusa, rektalno krvarenje), gastrointestinalni ulkus (uključujući želučani ulkus,
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Hepatička insuficijencija, povećanje jetrenih enzima, Reyeov sindrom (vidjeti dio 4.3)
Koža i potkožno tkivo poremećaji tkiva	Rijetko	Hiperhidroza, pruritus, urtikarija
	Nepoznato	Eritem, osip, angioedem, eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	Ukočenost mišićno-koštanog sustava, bol u vratu, bol u leđima, grčevi mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Bubrežna disfunkcija, povećane razine urata u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Umor, osjećaj nervoze
	Rijetko	Astenija, nelagoda u prsima
	Nepoznato	Malaksalost, osjećaj nenormalnosti
Pretrage	Manje često	Povećana brzina otkucaja srca

*uključujući rinitis.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

Nema dostupnih podataka koji bi sugerirali da se opseg i vrsta nuspojava pojedinačnih djelatnih tvari pojačavaju ili spektar proširuje kada se fiksna kombinacija upotrijebi prema uputama.

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s visokim anionskim procjepom
Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza moţe se pojaviti kao posljedica niskih razina glutationa u tih bolesnika.

Povećani rizik od krvarenja može trajati 4-8 dana nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline. Vrlo

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

rijetko dolazi do teškog krvarenja (npr. intracebralno krvarenje), osobito kod bolesnika s neliječenom hipertenzijom i/ili istodobnim liječenjem antikoagulansima. U pojedinačnim slučajevima, ovo može biti opasno po život.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave:
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Povezano s acetilsalicilatnom kiselinom:

Simptomi blage intoksikacije salicilatima uključuju vrtoglavicu, tinitus, gluhoću, znojenje, tople ekstremitete s jakim pulsom, mučninu i povraćanje, dehidraciju, glavobolju i zbunjenost. Ovi simptomi mogu se pojaviti pri koncentracijama u plazmi od 150 do 300 mikrograma/ml. Ovi simptomi mogu se kontrolirati smanjenjem doze ili prekidom liječenja.

Ozbiljnija intoksikacija događa se pri koncentracijama iznad 300 mikrograma/ml. Simptomi teškog predoziranja uključuju hiperventilaciju, vrućicu, nemir, ketozu, respiratornu alkalozu i metaboličku acidozu. Depresija središnjeg živčanog sustava može dovesti do kome. Može doći i do kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zatajenja.

Neuobičajeni simptomi uključuju hematemezu, hiperpeksiju, hipoglikemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, povećani INR/PTR, intravaskularnu koagulaciju, zatajenje bubrega i nekardijalni plućni edem.

Simptomi središnjeg živčanog sustava, uključujući zbunjenost, dezorijentaciju, komu i konvulzije, rjeđi su kod odraslih nego kod djece.

Liječenje teškog predoziranja

Bolesnika treba prevesti u bolnicu i odmah kontaktirati Centar za kontrolu otrovanja.

Ako se sumnja da je bolesnik unio više od 120 mg/kg salicilata unutar posljednjeg sata, potrebno je oralno dati ponovljene doze aktivnog ugljena.

Koncentracije plazme treba mjeriti u bolesnika koji su unijeli više od 120 mg/kg salicilata, iako se težina trovanja ne može odrediti samo na temelju ovih mjerenja. Kliničke i biokemijske značajke također se moraju uzeti u obzir.

Kod koncentracija u plazmi većih od 500 mikrograma/ml (350 mikrograma/ml kod djece mlađe od 5 godina), intravenska primjena natrijevog bikarbonata učinkovita je u uklanjanju salicilata iz plazme. Forsirana diureza ne smije se koristiti sama jer ne povećava izlučivanje salicilata i može uzrokovati plućni edem.

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

Povezano s paracetamolom:

Predoziranje (>10 g ukupno kod odraslih ili >150 mg/kg u jednom unosu) može izazvati citolizu jetre koja može dovesti do potpune i nepovratne nekroze (zatajenje jetre, metabolička acidoza, zatajenje bubrega) i na kraju do kome i moguće smrti ili može zahtijevati transplantaciju jetre. Rjeđe se može razviti tubularna nekroza bubrega.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Rani znakovi predoziranja (vrlo često mučnina, povraćanje, anoreksija, bljedilo, letargija i znojenje) obično se povuku unutar prvih 24 sata.

Bol u trbuhu može biti prvi znak oštećenja jetre, koje obično nije vidljivo prvih 24 do 48 sati, a može se odgoditi do 4 do 6 dana nakon unosa. Oštećenje jetre obično je na vrhuncu 72 do 96 sati nakon unosa. Mogu se pojaviti abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti čak i u odsutnosti teškog oštećenja jetre. Prijavljene su srčane aritmije i pankreatitis.

Bolesnici se smatraju visokorizičnima kada primaju lijekove koji induciraju enzime, kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin i gospina trava, ili imaju povijest zlouporabe alkohola, ili pate od pothranjenosti.

Liječenje predoziranja:

Odmah je potrebno medicinsko zbrinjavanje u slučaju predoziranja, čak i ako simptomi predoziranja nisu prisutni.

Ako je predoziranje potvrđeno ili se sumnja na njega, odmah potražite savjet od svog Centra za otrovanja i uputite bolesnika u najbliži Hitni medicinski centar radi zbrinjavanja i stručnog liječenja. Ovo treba učiniti čak i kod bolesnika bez simptoma ili znakova predoziranja zbog rizika od odgođenog oštećenja jetre.

Ako se sumnja da je bolesnik unio više od 150 mg/kg paracetamola unutar posljednjeg sata, treba oralno dati ponovljene doze aktivnog ugljena. Međutim, ako se acetilcistein ili metionin trebaju dati oralno, najbolje je ukloniti ugljen iz želuca kako bi se spriječilo smanjenje apsorpcije antidota.

Protuotrovi

N-acetilcistein treba primijeniti intravenski ili oralno što je prije moguće nakon ingestije. Najdjelotvorniji je tijekom prvih 8 sati nakon predoziranja. Učinak antidota tada progresivno opada. Ipak, pokazalo se da liječenje do i nakon 24 sata nakon ingestije ostaje korisno.

Metionin je najdelotvorniji unutar prvih 10 sati nakon ingestije predoziranog paracetamola. Oštećenje jetre je češće i ozbiljnije ako je liječenje metioninom započeto nakon više od 10 sati od ingestije.

Oralna apsorpcija može biti smanjena povraćanjem ili aktivnim ugljenom.

Povezano s kofeinom:

Uobičajeni simptomi uključuju epigastričnu bol, povraćanje, anksioznost, nervozu, nemir, nesanicu, uzbuđenje, trzanje mišića, konfuziju, tremore i konvulzije. Kod visokog unosa kofeina može se pojaviti i hiperglikemija. Srčani simptomi uključuju tahikardiju i srčanu aritmiju. Simptomi se kontroliraju smanjenjem ili prestankom unosa kofeina.

Za pojavu klinički značajnih simptoma predoziranja kofeinom kod ovog lijeka, unesena količina bila bi povezana s ozbiljnom toksičnošću jetre uzrokovanom paracetamolom.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici; Salicilatna kiselina i derivati

ATK kod: N02B A51.

Mehanizam djelovanja

Acetilsalicilatna kiselina ima analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva, prvenstveno zbog

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

inhibicije biosinteze prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline nepovratnom acetilacijom enzima ciklooksigenaze (COX).

Paracetamol ima analgetska i antipiretička svojstva, ali za razliku od acetilsalicilatne kiseline ne inhibira agregaciju trombocita.

Dodavanje kofeina pojačava antinociceptivne učinke acetilsalicilatne kiseline i paracetamola.

Farmakodinamički učinci

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina je protuupalni lijek, uglavnom zbog inhibicije upalnih medijatora putem inhibicije ciklooksigenaze u perifernim tkivima. Ovo suzbijanje ciklooksigenaznog puta u perifernim tkivima može dovesti do njezine primarne nuspojave, želučane iritacije.

Niske doze acetilsalicilatne kiseline utječu na agregaciju trombocita nepovratnim inhibiranjem ciklooksigenaze trombocita (COX-1). Ovaj učinak traje tijekom cijelog životnog vijeka trombocita i sprječava stvaranje faktora agregacije trombocita tromboksana A2. U višim dozama (više od 150-300 mg/dan), acetilsalicilatna kiselina reverzibilno inhibira u endotelijalnim stanicama ciklooksigenazno ovisnu tvorbu prostaglandina I2 (prostaciklina), koji je arterijski vazodilatator i inhibira agregaciju trombocita, međutim, nema dokaza da je acetilsalicilatna kiselina trombogen kod ljudi.

Paracetamol

Predloženi su središnji mehanizmi djelovanja za paracetamol, a periferno tkivo može biti pod drugačijim utjecajem. Za zaštitne prostaglandine unutar gastrointestinalnog trakta, prijavljen je samo blagi inhibitorni učinak paracetamola.

Kofein

Kofein pojačava analgetski učinak paracetamola i acetilsalicilatne kiseline te skraćuje vrijeme do početka djelovanja analgetika.

Ispitivanja o migreni

Učinkovitost referentnog lijeka u liječenju akutnih napada migrene potvrđena je u 3 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s jednom dozom te u 2 dvostruko slijepa, placebom i aktivno kontrolirana ispitivanja s jednom dozom, jedno u usporedbi s 400 mg ibuprofena, a drugo u usporedbi s 50 mg sumatriptana. U tim ispitivanjima, jedna doza referentnog proizvoda sastojala se od 2 tablete (500 mg acetilsalicilatne kiseline, 500 mg paracetamola, 130 mg kofeina).

U tri placebom kontrolirana ispitivanja, referentni lijek bio je superiorniji od placeba u smanjenju intenziteta migrene na blagu ili nikakvu bol 2 sata nakon doze kod bolesnika liječenih lijekom. Počeo je ublažavati simptome migrene, poput boli od migrene, unutar 30 minuta.

U ispitivanju s placebom i aktivnom kontrolom, referentni lijek i ibuprofen (2 tablete ibuprofena od 200 mg) uspoređeni su u liječenju migrene. Pokazalo se da referentni lijek pruža značajno veće olakšanje boli od ibuprofena, počevši od 2 sata nakon doze te pruža klinički značajno olakšanje boli 20 minuta brže.

U drugom pilot ispitivanju s placebom i aktivnom kontrolom, referentni lijek uspoređen je s 50 mg sumatriptana i placebom za rano liječenje migrene. U ovom ispitivanju pokazalo se da je referentni lijek značajno učinkovitiji od 50 mg sumatriptana u smanjenju intenziteta boli od migrene tijekom 4-satnog razdoblja liječenja. Sumatriptan od 50 mg pokazao se superiornijim od placeba u odnosu na ovu varijablu, ali ne u statistički značajnoj mjeri.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

U zasebnom placebo i aktivno kontroliranom post-marketinškom ispitivanju, referentni lijek nije pokazao neiferiornost u odnosu na 100 mg sumatriptana. Međutim, u akutnom liječenju migrene, referentni lijek pružio je olakšanje boli i simptoma tijekom 24 sata.

Općenito, djelotvornost je dokazana u ublažavanju simptoma migrene kao što su glavobolja, mučnina, osjetljivost na svjetlo i zvuk te funkcionalna onesposobljenost.

Ispitivanja o glavobolji

Učinkovitost referentnog lijek proučavana je u 4 neovisna, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s križnim dizajnom, kontrolirana paracetamolom od 1000 mg i placebom, u liječenju epizodnih tenzijskih glavobolja. U svim tim ispitivanjima, referentni lijek pokazao se dosljedno superiornijim u odnosu na placebo i aktivne usporedne tvari (mono-supstance) u svim mjerama učinkovitosti intenziteta boli i olakšanja tijekom razdoblja promatranja.

Još jedno multicentrično, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje tenzijske glavobolje usporedilo je početak analgezije između referentnog lijeka, placeba i 400 mg ibuprofena. U ovom ispitivanju, ispitanici liječeni referentnim lijekom prijavili su značajno veće olakšanje boli od ispitanika liječenih placebom od 15 minuta do 4 sata. Ovaj nalaz bio je očit u oba krajnja ishoda, olakšanje boli i odgovor ispitanika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Acetilsalicilatna kiselina

Apsorpcija

Acetilsalicilatna kiselina se potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog (GI) trakta nakon oralne primjene. Otprilike 70% doze acetilsalicilatne kiseline dospijeva u cirkulaciju nepromijenjeno; preostalih 30% se hidrolizira u salicilnu kiselinu tijekom apsorpcije pomoću esteraza u GI traktu, jetri ili plazmi. Vršna koncentracija salicilata u plazmi postiže se unutar 1-2 sata s pojedinačnim dozama. Hrana smanjuje brzinu, ali ne i opseg apsorpcije.

Distribucija

Salicilatna kiselina široko je rasprostranjena u svim tkivima i tekućinama u tijelu, uključujući središnji živčani sustav (CŽS). Najviše koncentracije nalaze se u plazmi, jetri, bubrežnoj kori, srcu i plućima. Acetilsalicilatna kiselina i salicilatna kiselina djelomično se vežu za serumske proteine, a uglavnom za albumin. Vezanje salicilata na proteine ovisi o koncentraciji, tj. nelinearno je. Pri niskim koncentracijama (< 100 mikrograma/mililitru (mcg/mL)), otprilike 90 posto salicilata u plazmi veže se za albumin, dok se pri višim koncentracijama (> 400 (mcg/mL)) veže samo oko 40-70%.

Salicilatna kiselina prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Metabolizam

Acetilsalicilatna kiselina hidrolizira se u plazmi do salicilatne kiseline (s poluvijekom od 15-20 minuta) tako da su razine acetilsalicilatne kiseline u plazmi praktički nedetektabilne 1-2 sata nakon doziranja. Salicilatna kiselina se prvenstveno konjugira u jetri kako bi se formirala saliciluratna kiselina konjugacijom s glicinom, salicilatfenolniglukuronid i salicilatacilglukuronid konjugacijom s glukuronskom kiselinom, te niz manjih metabolita. Nakon jedne doze od 1 g acetilsalicilatne kiseline, prosječni poluvijek salicilatne kiseline je približno 6 sati. Metabolizam salicilata je zasićen i ukupni klirens tijela smanjuje se pri višim koncentracijama u serumu zbog ograničene sposobnosti jetre da formira i salicilurnu kiselinu i fenolni glukuronid. Poluvijek salicilata varira s doziranjem. Nakon toksičnih doza (10-20 grama (g)), poluvijek u plazmi može se povećati na više od 20 sati.

Eliminacija

Salicilatna kiselina i njezini metaboliti izlučuju se putem bubrega. Bubrežno izlučivanje

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

nepromijenjenog lijeka ovisi o pH vrijednosti urina. Kako pH urina raste od 5 do 8, veći dio primijenjene doze eliminira se kao slobodna salicilatna kiselina, a bubrežni klirens slobodnog salicilata povećava se s manje od 5 % na više od 80 %. Nakon terapijskih doza, otprilike 10 % izlučuje se urinom kao salicilatna kiselina, 75 % kao saliciluratna kiselina, te 10 % fenolni i 5 % acilglukuronidi salicilatne kiseline.

Paracetamol

Apsorpcija:

Paracetamol se lako apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršne koncentracije u plazmi postižu se otprilike 30 minuta do 2 sata nakon unosa.

Distribucija:

Vezanje za proteine plazme je zanemarivo pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, ali se povećava s porastom koncentracija.

Metabolizam:

Metabolizira se u jetri i izlučuje urinom uglavnom kao glukuronidni i sulfatni konjugati.

Manji hidroksilirani metabolit koji se obično proizvodi u vrlo malim količinama od strane miješanih funkcionalnih oksidaza u jetri i koji se obično detoksificira konjugacijom s jetrenim glutationom može se akumulirati nakon predoziranja paracetamolom i uzrokovati oštećenje jetre.

Eliminacija:

Manje od 5% izlučuje se kao nepromijenjeni paracetamol. Vrijeme polueliminacije varira od otprilike 1 do 4 sata.

Kofein

Apsorpcija:

Kofein se potpuno i brzo apsorbira nakon oralne primjene, s vršnim koncentracijama koje se javljaju između 5 i 90 minuta nakon doze kod natašte ispitanika. Nema dokaza o pre-sustavnom metabolizmu.

Distribucija:

Kofein se distribuira u sve tjelesne tekućine. Prosječno vezanje kofeina za proteine plazme iznosi 35%.

Metabolizam:

Kofein se gotovo potpuno metabolizira putem oksidacije, demetilacije i acetilacije te se izlučuje urinom. Glavni metaboliti su 1-metilksantin, 7-metilksantin, 1,7-dimetilksantin (paraksantin). Manji metaboliti uključuju 1-metiluričnu kiselinu i 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil (AMFU).

Eliminacija:

Eliminacija se kod odraslih gotovo u potpunosti odvija putem jetrene metabolizacije.

Kod odraslih osoba dolazi do izražene individualne varijabilnosti u brzini eliminacije. Prosječni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi 4,9 sati, s rasponom od 1,9 do 12,2 sata.

Kombinacija

U kombinaciji triju aktivnih sastojaka, količina svake tvari je niska. Stoga nema zasićenja procesa eliminacije s posljedičnim rizicima povećanog poluvijeka i toksičnosti.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Farmakokinetički podaci za fiksnu kombinaciju acetilsalicilatne kiseline, paracetamola i kofeina u skladu su s farmakokinetičkim profilima utvrđenim bilo za svaku od tvari pojedinačno ili za kombinaciju svakog analgetika s kofeinom.

Nisu poznate kritične interakcije lijekova između acetilsalicilatne kiseline, paracetamola i kofeina, niti je poznat povećani rizik od interakcija s drugim lijekovima kroz njihovu kombiniranu upotrebu. Nalazi u vezi s farmakokinetikom referentnog proizvoda bili su očekivani, i nisu uočene interakcije između 3 aktivne tvari.

5.3 Pretklinički sigurnosni podaci

Acetilsalicilatna kiselina

Pretklinička ispitivanja na životinjama s acetilsalicilatnom kiselinom ne pokazuju toksičnost organa osim učinaka na gastrointestinalnu sluznicu i, pri visokim dozama, oštećenje bubrega. Acetilsalicilatna kiselina nije mutagena niti kancerogena. Utvrđeno je da salicilati imaju teratogene učinke pri dozama toksičnim za majku kod brojnih životinjskih vrsta (npr. srčane i skeletne malformacije, defekti središnje linije). Postoje izvješća o poremećaju implantacije, embriotoksičnim i fetotoksičnim učincima te poremećaju sposobnosti učenja kod potomstva nakon prenatalne izloženosti.

Paracetamol

Preklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude pri terapijski relevantnim dozama na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, ponovljene toksičnosti doze, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Konvencionalna ispitivanja koja koriste trenutno prihvaćene standarde za procjenu toksičnosti na reprodukciju i razvoj nisu dostupne.

Predoziranje može dovesti do ozbiljne hepatotoksičnosti.

Kofein

Pokazalo se da kofein nema mutageni i onkogeni rizik. U ispitivanjima na životinjama različitih vrsta (štakor, miš, zec), vrlo visoke doze kofeina bile su povezane s povećanjem urođenih mana.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Hidroksipropilceluloza, djelomično supstituiranaCeluloza, mikrokristalična (E 460)

Stearatna kiselina

Film-ovojnica:

Hipromeloza (E 464)

Titanijev dioksid (E 171)

Propilenglikol (E 1520)

Benzoatna kiselina (E 210)

Karnauba vosak (E 903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

3 godine.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri se sastoje od prozirne PVC/PCTFE/PVC termoform folije, s podložnom dvoslojnom folijom od aluminij/polietilen tereftalata(PET) sigurnom za djecu.

Veličine pakiranja: 10 i 20 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Haleon Hungary Kft., Csörsz u. 43, 1124 Budimpešta, Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

HR-H-884520458

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

13. listopada 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO