SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Panadol Migréna 250 mg/250 mg/65 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg kyseliny acetylsalicylovej, 250 mg paracetamolu a 65 mg kofeínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela podlhovastá filmom obalená tableta s vyrazeným písmenom „E“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Panadol Migréna je indikovaný dospelým na akútnu liečbu bolestí hlavy a záchvatov migrény s aurou alebo bez aury.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vo veku 18 rokov a viac):
Pri bolesti hlavy:
Zvyčajná odporúčaná dávka je 1 tableta; ďalšia tableta môže byť podaná so 4 až 6 hodinovým odstupom medzi jednotlivými dávkami. V prípade intenzívnejšej bolesti je možné podať 2 tablety. Ak je potrebné podať ďalšie 2 tablety, môžu byť podané so 4 až 6 hodinovým odstupom.

Panadol Migréna je určený na občasné užitie pri bolesti hlavy s trvaním liečby najviac do 4 dní.

Pri migréne:
Vezmite 2 tablety, keď sa objavia príznaky. V prípade potreby je možné užiť ďalšie 2 tablety, pričom odstup medzi dávkami má byť 4 až 6 hodín.

Panadol Migréna je určený na občasné užitie pri migréne, s trvaním liečby najviac do 3 dní.

Či už ide o bolesť hlavy alebo o migrénu dávkovanie nemá presiahnuť 6 tabliet za 24 hodín. Liek sa bez porady s lekárom nesmie užívať dlhšie alebo vo vyšších dávkach (pozri časť 4.4).

Každú dávku lieku treba zapiť plným pohárom vody.

Deti a dospievajúci (mladšie ako 18 rokov):
Bezpečnosť a účinnosť Panadolu Migréna u detí a dospievajúcich sa nehodnotila. Z tohto dôvodu sa neodporúča používať Panadol Migréna u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4).

Starší ľudia:
Na základe všeobecných medicínskych pokynov, opatrnosť je potrebná u starších pacientov najmä u starších pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie pečene a obličiek:
Vplyv Panadolu Migréna na farmakokinetiku pri hepatálnych alebo renálnych chorobách nebol hodnotený. Mechanizmus účinku kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu môže zhoršiť poruchu funkcie obličiek alebo pečene. Panadol Migréna je preto kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek a zlyhaním (napr. GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (pozri časť 4.3) a má sa užívať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR > 30 ml/min/1,73 m^2) (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovú, paracetamol, kofeín alebo na niektorú z pomocných látok uvedenú v časti 6.1.
- Pacienti, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) ako diklofenak alebo ibuprofén vyvolávajú astmu, bronchospazmus, angioedém, žihľavku alebo akútne prechladnutie.
- Akútna vredová choroba žalúdka alebo čriev, gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia a u pacientov s anamnézou peptickej ulcerácie.
- Hemofília a iné hemoragické poruchy.
- Závažné zlyhanie pečene alebo závažná porucha funkcie obličiek alebo zlyhanie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Závažné zlyhanie srdca.
- Príjem viac ako 15 mg metotrexátu za týždeň (pozri časť 4.5).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné
- Panadol Migréna sa nemá podávať spolu s inými liekmi obsahujúcimi kyselinu acetylsalicylovú alebo paracetamol.
- Ako pri iných terapiách akútnej migrény, pred liečbou pacientov s podozrením na migrénu, u ktorých predtým nebola diagnostikovaná migréna, a u migrén, ktoré sa prejavujú atypickými symptómami, má byť podanie starostlivo zvážené za vylúčenia iných potenciálnych závažných neurologických stavov.
- Pacienti, ktorí zvyknú vracať viac ako v 20 % prípadov migrenóznych záchvatov alebo pacienti, ktorých stav vyžaduje pripútanie na lôžko viac ako v 50 % prípadov migrenóznych záchvatov nemajú užívať Panadol Migréna.
- Ak pacient nepocíti úľavu od migrény po podaní prvých 2 tabliet Panadolu Migréna, má vyhľadať pomoc lekára.
- Dlhodobé užívanie akéhokoľvek typu analgetík na liečbu bolestí hlavy môže tieto bolesti zhoršiť. Ak sa u pacienta tieto ťažkosti objavia alebo je podozrenie, že došlo k tomuto stavu, liečba sa má ukončiť a je potrebné sa poradiť s lekárom. Ak pacienti trpia chronickými bolesťami hlavy (15 alebo viac dní v mesiaci) a zároveň užívajú vo zvýšenom množstve analgetiká na liečbu bolestí hlavy dlhšie ako 3 mesiace, treba myslieť na medikáciou indukované bolesti hlavy (MOH – Medication Overuse Headache). Z tohto dôvodu sa nemá tento liek podávať viac ako 10 dní v mesiaci, dlhšie ako 3 mesiace.
- Pozornosť má byť zvýšená u pacientov s rizikom dehydratácie (napr. nevoľnosť, hnačka alebo pred a po veľkom chirurgickom zákroku).

- Panadol Migréna môže zakrývať znaky a príznaky infekcie pre jeho farmakodynamické vlastnosti.

Vzhľadom na prítomnosť kyseliny acetylsalicylovej:

- Má sa vyhnúť súbežnému užívaniu kyseliny acetylsalicylovej s inými systémovými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 z dôvodu možných aditívnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).
- Panadol Migréna sa má užívať obozretne u pacientov trpiacich dnou, s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, dehydratáciou, nekontrolovanou hypertenziou a diabetom mellitus.
- **Kyselina acetylsalicylová v nízkych dávkach znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Z tohto dôvodu sa môžu vyskytnúť dnové záchvaty u pacientov, ktorí majú tendenciu znižovať vylučovanie kyseliny močovej.**
- Je známe, že kyselina acetylsalicylová spôsobuje zadržiavanie sodíka a vody v tele, čo môže zhoršiť hypertenziu, kongestívne zlyhanie srdca a poruchu funkcie obličiek.
- S opatrnosťou má byť Panadol Migréna podávaný u pacientov s ťažkým deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), pretože kyselina acetylsalicylová môže indukovať hemolýzu alebo hemolytickú anémiu. Faktory, ktoré môžu riziko hemolýzy zvýšiť sú napr. vysoká dávka, horúčka alebo akútna infekcia.
- Vzhľadom k inhibičnému účinku kyseliny acetylsalicylovej na zrážanlivosť krvi, ktorý pretrváva približne 4 až 8 dní po podaní, môže Panadol Migréna viesť k zvýšenému sklonu ku krvácaniu počas a po chirurgických zákrokoch (vrátane malých zákrokov, napr. po dentálnych extrakciách).
- Kyselina acetylsalicylová znižuje adhezívnosť krvných doštičiek a predlžuje čas krvácania. Môžu sa vyskytnúť hematologické a hemoragické účinky, ktoré môžu byť závažné. Pacienti by mali hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky krvácania svojmu lekárovi.
- Panadol Migréna sa nemá bez lekárskeho dozoru podávať spoločne s antikoagulanciami alebo inými liekmi, ktoré inhibujú agregáciu krvných doštičiek (pozri časť 4.5). Pacientov s poruchami hemostázy je potrebné starostlivo sledovať. Pri metrorágii alebo menorágii je potrebná opatrnosť.
- Ak u pacientov užívajúcich Panadol Migréna dôjde ku gastrointestinálnemu krvácaniu alebo ulcerácii, musí byť liek vysadený. Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri všetkých liekoch zo skupiny NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi i bez nich, aj bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod. Zvyčajne mávajú ťažšie následky u starších ľudí. Riziko gastrointestinálneho krvácania môže byť zosilnené alkoholom, kortikosteroidmi a NSAID (pozri časť 4.5).
- Panadol Migréna môže vyvolať bronchospazmus a spôsobiť zhoršenie astmy (takzvaná intolerancia analgetík/analgetická astma) alebo ďalšie reakcie hypersenzitivity. Rizikové faktory predstavujú bronchiálna astma, sezónna senná nádcha, nosové polypy, chronická obštrukčná pľúcna choroba alebo chronická infekcia dýchacích ciest (obzvlášť, ak je spojená so symptómami podobnými sennej nádche). Toto taktiež platí pre pacientov trpiacich alergickými reakciami (napríklad kožné reakcie, svrbenie, žihľavka) na iné látky. U týchto pacientov je odporúčaná zvláštna opatrnosť (pripravenosť na prípad núdze).
- Panadol Migréna sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov, iba pri špecifickej indikácii, pretože existuje možná súvislosť medzi podávaním kyseliny acetylsalicylovej deťom a dospievajúcim a Reyovým syndrómom. Reyov syndróm je veľmi zriedkavá choroba, ktorá ovplyvňuje mozog a pečeň a môže byť smrteľná.
- Kyselina acetylsalicylová môže kvôli falošne nízkym koncentráciám levotyroxínu (T_4) alebo trijódtyronínu (T_3) interferovať s testami na funkciu štítnej žľazy (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na prítomnosť paracetamolu:

- Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť zlyhanie pečene, ktoré si môže vyžadovať transplantáciu pečene alebo viesť k smrti. Existujúce ochorenie pečene zvyšuje riziko poškodenia pečene súvisiace s paracetamolom.
- U pacientov s diagnostikovanou poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa má pred začiatkom liečby zvážiť celkový pomer prínosu a rizika.

- U pacientov so zníženou hladinou glutatiónu boli hlásené prípady hepatálnej dysfunkcie/ zlyhania, ako tiež u pacientov so závažnou podvýživou, anorexiou, nízkym indexom telesnej hmotnosti alebo u chronických alkoholikov alebo u pacientov so sepsou.
- U pacientov s depléciou gutatiónových hladín môže užitie paracetamolu zvýšiť riziko metabolickej acidózy.
- Riziko toxicity paracetamolu sa môže zvýšiť u pacientov užívajúcich ďalšie potenciálne hepatotoxické lieky alebo lieky, ktoré indukujú v pečeni mikrozomálne enzýmy (napríklad rifampicín, izoniazid, chloramfenikol, hypnotiká a antiepileptiká zahŕňajúce fenobarbital, fenytoín a karbamazepín) (pozri časť 4.5).
- Pacientov je potrebné upozorniť, že Panadol Migréna sa nemá užívať súbežne s liekmi obsahujúcimi paracetamol z dôvodu rizika závažného poškodenia pečene v prípade predávkovania (pozri časť 4.9).
- V priebehu užívania sa nemajú požívať alkoholické nápoje, pretože kombinácia alkoholu s paracetamolom môže spôsobiť poškodenie pečene (pozri časť 4.5).
- Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Vzhľadom na prítomnosť kofeínu:
- Panadol Migréna má byť podávaný s opatrnosťou u pacientov s dnou, hypertyreózou a arytmiou.
- Pri užívaní Panadolu Migréna majú pacienti obmedziť príjem výrobkov obsahujúcich kofeín, pretože nadmerný príjem kofeínu môže spôsobiť nervozitu, podráždenosť, nespavosť a príležitostne rýchle búšenie srdca.

Informácie o pomocných látkach
Panadol Migréna obsahuje 0,03 mg kyseliny benzoovej v jednej tablete. Kyselina benzoová môže zhoršiť novorodeneckú žltačku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s kombináciou kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu sa nemajú užívať súbežne s inými nesteroidovými antiflogistikami (NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej a špecifických inhibítorov cyklooxygenázy-2 z dôvodu zvýšenia rizika nežiaducich účinkov. Interakcie lieku s inými látkami, ktoré môžu byť spôsobené každou jednotlivou zložkou sú dobre známe a nie je známy žiadny údaj naznačujúci, že by mohlo dôjsť k nejakým zmenám v rámci kombinovaného použitia. Nejestvujú interakcie medzi kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolom, ktoré by boli relevantné z hľadiska bezpečnosti.

Tabuľka 4-1 Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Kombinácie kyseliny acetylsalicylovej s:	**Možné následky:**
Iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)	V dôsledku synergického vplyvu zvyšujú riziko gastrointestinálnych vredov a hemorágie. Pokiaľ je súbežné podávanie nevyhnutné, je vhodné zvážiť podávanie gastroprotektív pre profylaxiu poškodenia gastrointestinálneho traktu NSAID. Napriek tomu však nie je súbežné podávanie odporúčané (pozri časť 4.4).
Kortikosteroidy	V dôsledku synergických vplyvov je zvýšené riziko gastrointestinálneho vredu alebo krvácania. Je potrebné zvážiť vhodnosť použitia gastroprotektív u pacientov, ktorí užívajú ASA a kortikosteroidy, špeciálne u starších ľudí. Preto ich súbežné užívanie nie je odporúčané (pozri časť 4.4).
Perorálne antikoagulanciá (napr.	ASA môže zvýšiť antikoagulačný účinok. Má byť vykonané klinické a laboratórne sledovanie času krvácania a protrombínového času. Súbežné

kumarínové deriváty)	užívanie nie je odporúčané (pozri časť 4.4).
Trombolytiká	Zvýšené riziko krvácania. Najmä liečba ASA nemá byť iniciovaná počas prvých 24 hodín po liečbe alteplasou (plazmínovým aktivátorom) u pacientov s akútnou cievnou mozgovou príhodou. Súbežné užívanie nie je odporúčané (pozri časť 4.4).
Heparín a antiagreganciá krvných doštičiek (tiklodipín, klopidogrel, cilostazol)	Zvýšené riziko krvácania. Má byť vykonané klinické a laboratórne sledovanie času krvácania. Súbežné užívanie nie je odporúčané (pozri časť 4.4).
Selektívne sérotonínové inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)	Môžu ovplyvniť koaguláciu alebo funkciu krvných doštičiek pri súbežnom podávaní ASA, môže dochádzať k zvýšenému výskytu krvácania, najmä ku gastrointestinálnemu krvácaniu. Preto ich súbežné užívanie nie je odporúčané.
Fenytoín	ASA zvyšuje sérové hladiny, sérový fenytoín má byť monitorovaný.
Valproát	ASA potláča metabolizmus valproátu a z tohto dôvodu zvyšuje jeho toxicitu, preto má byť hladina valproátu monitorovaná.
Antagonisti aldosterónu (spironolaktón, kankreonát)	ASA môže znižovať ich účinok, pretože inhibuje vylučovanie sodíka močom. Preto má byť krvný tlak monitorovaný.
Kľučkové diuretiká (napr. furosemid)	ASA môže znižovať ich účinok kvôli kompetícii a inhibícii močových prostaglandínov. NSAID môžu zapríčiniť akútne zlyhanie obličiek, najmä u dehydrovaných pacientov. Ak sú diuretiká podávané zároveň s ASA, je dôležité zabezpečiť adekvátnu hydratáciu pacienta a monitorovať funkciu obličiek a krvný tlak, zvlášť ak začali diuretickú liečbu.
Antihypertenzíva (ACE inhibítory, antagonisti II angiotenzínových receptorov, blokátory kalciových kanálov)	ASA môže znižovať ich účinnosť z dôvodu kompetície a inhibície prostaglandínov v moči. Táto kombinácia by mohla viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek u starších pacientov alebo u dehydrovaných pacientov. Preto sa pri zahajovaní terapie odporúča monitorovanie krvného tlaku a renálnych funkcií a pacient by mal byť pravidelne hydratovaný. V prípade, že liek je užívaný spolu s verapamilom má byť čas krvácania tiež monitorovaný.
Urikozuriká (napr.: probenecid, sulfinpyrazón)	ASA môže znižovať ich aktivitu najmä inhibíciou tubulárnej rezorbcie vedúcej k vysokým plazmatickým hodnotám ASA.
Metotrexát ≤ 15 mg/týždeň	ASA, tak ako všetky NSAID, znižuje tubulárnu sekréciu metotrexátu spolu so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentráciami, a tým zvyšuje jeho toxicitu. U pacientov liečených vysokými dávkami metotrexátu nie je preto súčasné podávanie NSAID odporúčané (pozri časť 4.3). Užívanie a jeho riziko, z dôvodu interakcie metotrexátu s NSAID, musí byť zvážené aj u pacientov, ktorí užívajú nízke dávky metotrexátu, najmä u tých, ktorí majú znížené renálne funkcie. Ak je liečba touto kombináciou nevyhnutná majú byť sledované: krvný obraz, pečeňové a obličkové funkcie hlavne v prvých dňoch liečby.
Sulfonylurea a inzulín	ASA zvyšuje ich hypoglykemický účinok, preto je potrebné zníženie dávky antidiabetík primerane k vyššej užívanej dávke salicylátov. Je odporúčané zvýšiť kontroly glukózy v krvi.
Alkohol	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania, preto sa tejto kombinácii má vyhnúť.

Tabuľka 4-2 Paracetamol

Kombinácie paracetamolu s:	**Možné následky:**
Induktory pečeňových enzýmov alebo potenciálne hepatotoxické látky	Zvýšená toxicita paracetamolu by mohla viesť k poškodeniu pečene dokonca už aj pri inak neškodnom dávkovaní paracetamolu. Preto má byť funkcia pečene sledovaná (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie sa neodporúča.

(napr. alkohol, rifampicín, izoniazid, hypnotiká a antiepileptiká zahŕňajúce fenobarbital, fenytoín a karbamazepín)	
Chloramfenikol	Paracetamol môže zvýšiť riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií chloramfenikolu. Súbežné užívanie sa neodporúča.
Zidovudín	Paracetamol môže mať zvýšenú tendenciu rozvinúť neutropéniu, preto je potrebné vykonať hematologické krvné monitorovanie. Súbežné užívanie nie je odporúčané bez dohľadu lekára.
Probenecid	Znižuje klírens paracetamolu, preto má byť dávkovanie paracetamolu v tejto kombinácii liekov znížené. Súbežné užívanie sa neodporúča.
Perorálne antikoagulanciá	Opakované užívanie paracetamolu viac ako jeden týždeň zvyšuje antikoagulačné účinky. Sporadické podávanie paracetamolu nemá podstatný (signifikantný) účinok.
Propantelínium alebo iné látky vedúce k spomaleniu vyprázdňovania žalúdka	Tieto látky spomaľujú absorbciu paracetamolu, čím môžu spomaliť a znížiť rýchlu úľavu od bolesti.
Metoklopramid alebo iné látky vedúce k urýchleniu vyprázdňovania žalúdka	Tieto lieky urýchľujú absorbciu paracetamolu so zvýšením účinku a s rýchlym nástupom úľavy od bolesti.
Kolestyramín	Znižuje absorbciu paracetamolu. Aby bola dosiahnutá maximálna úľava od bolesti, kolestyramín nemá byť podávaný v priebehu 1 hodiny od užitia paracetamolu.
Flukloxacín	Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Tabuľka 4-3 Kofeín

Kombinácie kofeínu s:	**Možné následky:**
Hypnotické látky (napr. benzodiazepíny, barbituráty, antihistaminiká, atď.)	Súbežné užívanie môže znížiť hypnotický účinok alebo potláča antikonvulzívny účinok barbiturátov. Nie je odporúčané ich súbežné užívanie. Ak je to nevyhnutné, v prípade potreby, môžu byť lieky v tejto kombinácii užité ráno.
Lítium	Vysadenie kofeínu zvyšuje hladinu lítia v sére, pretože kofeín zvyšuje renálny klírens lítia. Ak teda bol vysadený kofeín, môže byť potrebné znížiť dávku lítia. Preto sa súbežné užívanie neodporúča.
Disulfiram	Alkoholici, ktorí sa opätovne liečia disulfiramom, musia byť upozornení, aby sa vyvarovali užívaniu kofeínu, kvôli riziku zhoršenia abstinenčného syndrómu alkoholickej abstinencie. Kofeín totiž vyvoláva excitáciu mozgových a kardiovaskulárnych funkcií.
Látky efedrínového typu	Touto kombináciou by mohla narastať potenciálna závislosť. Preto sa súbežné užívanie neodporúča.
Sympatomimetiká alebo levotyroxín	Touto kombináciou by mohol byť vyvolaný, zosilnený tachykardický účinok kvôli synergickému účinku. Preto sa súbežné užívanie neodporúča.
Teofylín	Súbežné užívanie by mohlo znížiť exkréciu teofylínu.
Antibakteriálne látky chinolínového typu (ciprofloxacín, enoxacín a kyselina pipemidová). Terbinafín, cimetidín, fluvoxamín a perorálne	Zvýšený polčas kofeínu kvôli inhibícii reťazca pečeňového cytochrómu P-450. Pacienti s ochorením pečene, srdcovými arytmiami alebo latentnou epilepsiou sa majú užívaniu kofeínu vyhnúť.

kontraceptíva	
Nikotín, fenytoín a fenylpropanolamín	Znižujú polčas eliminácie kofeínu.
Klozapín	Kofeín zvyšuje sérové hladiny klozapínu vďaka pravdepodobným interakciám ako vo farmakokinetických tak aj vo farmakodynamických mechanizmoch. Hladiny klozapínu v sére majú byť sledované. Preto sa súbežné užívanie neodporúča.

Laboratórne testované interakcie:

- Vysoké dávky ASA môžu mať vplyv na výsledky niektorých klinicko-chemických laboratórnych testov.
- Príjem paracetamolu môže mať vplyv na výsledky stanovenia kyseliny močovej pri použití metódy s kyselinou fosfowolframovou a na glykémiu s použitím glukózooxidázovej/peroxidázovej metódy.
- Kofeín môže spôsobiť inverzný účinok dipyridamolu a adenozínu pri prietoku krvi myokardom, a tým interferovať s výsledkami myokardiálneho zobrazovacieho testu. Je odporučené prerušiť užívanie kofeínu aspoň 24 hodín pred testom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neodporúča sa užívať počas tehotenstva. Tento liek je kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Nie sú dostupné adekvátne údaje pre používanie Panadolu Migréna u gravidných žien. Neboli vykonané štúdie na zvieratách v kombinácii: kyselina salicylová, paracetamol a kofeín (pozri časť 5.3).

Kyselina acetylsalicylová

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryo/fetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítora prostaglandínovej syntézy v skorej fáze gravidity. Riziko sa pravdepodobne zvyšuje s dávkami a dĺžkou terapie. U zvierat sa dokázalo, že podávanie inhibítora prostaglandínovej syntézy vedie k zvýšeniu pred a poimplantačnej straty a k embryo-fetálnej letalite. Navyše bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, po podaní inhibítorov syntézy prostagladínov u zvierat počas organogenetickej fázy. Počas prvého a druhého trimestra gravidity, kyselina acetylsalicylová nemá byť podávaná, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak je kyselina acetylsalicylová podávaná ženám, ktoré chcú otehotnieť alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka by mala byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Počas posledného trimestra gravidity všetky inhibítory prostaglandínovej syntézy môžu mať tieto nasledovné účinky:
na plod:

- kardiopulmonálna toxicita (s predčasným uzatvorením *ductus arteriosus* a pulmonálnou hypertenziou);
- renálna dysfunkcia, ktorá môže viesť k renálnemu zlyhaniu s oligohydroamniónom;

na matku a novorodenca:

- na konci gravidity možné predĺženie doby krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícia maternicových kontrakcií vedúca k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Z tohto dôvodu je kyselina acetylsalicylová kontraindikovaná počas tretieho trimestra gravidity.

Paracetamol

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú, ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže užívať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii.

Kofeín

Existujú dôkazy, že dlhodobý príjem vysokých množstiev kofeínu môže u tehotných žien viesť k spontánnemu potratu alebo predčasnému pôrodu. Predklinické štúdie preukázali reprodukčnú toxicitu pri veľmi vysokých dávkach.

Dojčenie

Salicylát, paracetamol a kofeín sú vylučované do materského mlieka. Vzhľadom na obsah kofeínu môže byť ovplyvnené správanie sa dojčaťa (podráždenosť, zlý spánkový režim). Vzhľadom na obsah salicylátov sa môžu vyskytnúť škodlivé účinky na funkčnosť krvných doštičiek u dojčiat (môže nastať ľahké krvácanie), aj keď nič také nebolo doposiaľ hlásené. Taktiež sú obavy z použitia ASA z dôvodu možného rozvoja Reyovho syndrómu u dojčiat. Preto nie je odporúčané používať Panadol Migréna počas dojčenia.

Plodnosť

Kyselina acetylsalicylová

Existujú dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/prostaglandínovú syntézu môžu spôsobiť zhoršenie ženskej plodnosti narušením ovulácie. Tento účinok je zvratný po ukončení liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú dostupné štúdie, ktoré by poukazovali na účinky ovplyvnenia schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky ako závraty alebo ospalosť, pacient nemá viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je potrebné, čo najskôr informovať lekára.

4.8 Nežiaduce účinky

Mnohé z nasledujúcich nežiaducich účinkov jednoznačne súvisia s veľkosťou dávky a u jednotlivých osôb sa líšia.

Tabuľka 4-4 obsahuje všetky nežiaduce účinky zaznamenané v 16 jednodávkových klinických štúdiách týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti Panadolu Migréna v liečbe migrény, bolesti hlavy alebo bolesti po extrakcii zubov u viac ako 4 809 liečených subjektov a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke boli také, u ktorých je možný výskyt v súvislosti s podávaním Panadolu Migréna a sú usporiadané zostupne podľa frekvencie v rámci MedDRA triedy orgánovej klasifikácie.

Pri nežiaducich účinkoch zo systému spontánnych hlásení sa nedá spoľahlivo určiť početnosť, a preto sa uvádza, že početnosť nie je známa.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a početnosti s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), vrátane izolovaných hlásení a neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť).

Tabuľka 4-4 Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Infekcie a nákazy	zriedkavé	faryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	neznáme	predĺžený čas krvácania, trombocytopénia, ekchymóza
Poruchy imunitného systému	neznáme	hypersensitivita*, anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	zníženie chuti do jedla
	neznáme	zadržiavanie sodíka a tekutín
Psychické poruchy	časté	nervozita
	menej časté	insomnia
	zriedkavé	anxieta, euforická nálada, tenzia
	neznáme	nepokoj
Poruchy nervového systému	časté	závrat
	menej časté	tremor, parestézia, bolesť hlavy
	zriedkavé	dysgeúzia, porucha pozornosti, amnézia, porucha koordinácie, hyperestézia, bolesť prínosových dutín
	neznáme	migréna, somnolencia
Poruchy oka	zriedkavé	bolesť oka, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	tinitus
	neznáme	dočasná strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	arytmia
	neznáme	palpitácie
Poruchy ciev	zriedkavé	začervenanie, periférna cievna porucha
	neznáme	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	epistaxa, hypoventilácia, rhinorea
	neznáme	bronchospazmus
	neznáme	dyspnoe, astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, brušný diskomfort
	menej časté	sucho v ústach, hnačka, vracanie
	zriedkavé	erukácia, flatulencia, dysfágia, orálna parestézia, hypersekrécia slín
	nie sú známe	bolesť hornej časti brucha, dyspepsia, bolesť brucha, gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania do hornej časti GIT, krvácanie do žalúdka, krvácanie zo žalúdočného vredu, krvácanie z duodenálneho vredu, rektálne krvácanie), gastrointestinálny vred (vrátane žalúdočného, duodenálneho, vredu hrubého čreva a peptického vredu), gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	pečeňové zlyhanie, zvýšenie pečeňových enzýmov, Reyov syndróm (pozri časť 4.3)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	hyperhidróza, pruritus, žihľavka
	neznáme	erytém, vyrážka, angioedém, erythema multiforme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, bolesť šije, bolesť chrbta, svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	renálna dysfunkcia, zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	únava, pocit nekľudu
	zriedkavé	asténia, hrudný diskomfort
	neznáme	malátnosť, neobvyklé pocity
Laboratórne a funkčné	menej časté	zvýšenie srdcovej frekvencie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
vyšetrenia		

*vrátane nádchy

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady závažných kožných reakcií.

Nie sú dostupné informácie, ktoré by naznačovali, že rozsah a typ nežiaducich účinkov je väčší alebo škála nežiaducich účinkov jednotlivých zložiek širšia, pokiaľ je fixná kombinácia užívaná podľa odporučenia.

Zvýšené riziko krvácania môže pretrvávať v priebehu 4 až 8 dní po podaní kyseliny acetylsalicylovej. Veľmi zriedkavé je závažné krvácanie (napr. intracerebrálne krvácanie) najmä u pacientov s neliečenou hypertenziou a/alebo súčasným užívaním antikoagulancií. To môže byť v ojedinelých prípadoch život ohrozujúce.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súvislosti s kyselinou acetylsalicylovou:
Medzi príznaky miernej intoxikácie salicylátmi patria závraty, tinitus, ohluchnutie, potenie, pulzujúce teplé končatiny, nevoľnosť a vracanie, dehydratácia, bolesti hlavy a zmätenosť. Môže k nim dôjsť pri plazmatickej koncentrácii 150 až 300 µg/ml. Tieto príznaky možno potlačiť znížením dávky alebo prerušením liečby.

K závažnejšej intoxikácii dochádza pri koncentráciách vyšších ako 300 µg/ml. Príznakmi závažného predávkovania sú: hyperventilácia, horúčka, nervozita, ketóza, respiračná alkalóza a metabolická acidóza. Depresia CNS môže viesť ku kóme. Takisto môže nastať kardiovaskulárny kolaps a zlyhanie dýchania.

Menej časté príznaky zahŕňajú hematemézu, hyperpyrexiu, hypoglykémiu, hypokaliémiu, trombocytopéniu, zvýšenú INR/PTR, intravaskulárnu koaguláciu, renálne zlyhanie a nekardiálny pľúcny edém.
Príznaky centrálneho nervového systému vrátane zmätenosti, dezorientácie, kómy a kŕčov sú u dospelých menej časté ako u detí.

Liečba závažného predávkovania:
Pacienta treba ihneď previezť do nemocnice a skontaktovať sa so strediskom pre liečbu otráv.

Ak je podozrenie, že pacient požil viac než 120 mg/kg salicylátu v priebehu poslednej hodiny, treba opakovane podávať perorálne dávky aktívneho uhlia.

U pacientov, ktorí požili viac ako 120 mg/kg salicylátu, je potrebné monitorovať plazmatické koncentrácie, aj keď závažnosť otravy nemôže byť stanovená iba na tomto podklade. Taktiež sa musia vziať do úvahy klinické a biochemické aspekty.

Pri plazmatickej koncentrácii prevyšujúcej 500 µg/ml (350 µg/ml u detí mladších ako 5 rokov) je účinné pri odstraňovaní salicylátu z plazmy intravenózne podanie hydrogenuhličitanu sodného. Nútená diuréza sa nemá použiť samotne, pretože nezlepšuje exkréciu salicylátov a môže spôsobiť pľúcny edém.

Hemodialýza alebo hemoperfúzia sú metódou voľby v prípadoch, keď koncentrácia salicylátu v plazme je vyššia než 700 µg/ml, prípadne nižšia u detí a starších ľudí, alebo ak je prítomná ťažká metabolická acidóza.

V súvislosti s paracetamolom:
Predávkovanie (> 10 g celkovo u dospelého človeka alebo > 150 mg/kg v jednej dávke) môže vyvolať cytolýzu pečeňových buniek, čo môže vyústiť do úplnej a nezvratnej nekrózy (zlyhanie pečene, metabolická acidóza, zlyhanie obličiek) a napokon do kómy a možného úmrtia alebo môže vyžadovať transplantáciu pečene. Zriedkavejšie môže dôjsť k renálnej tubulárnej nekróze.

Včasné známky predávkovania (veľmi často nauzea, vracanie, anorexia, bledosť, letargia a potenie) sa obyčajne upravia v priebehu prvých 24 hodín.

Bolesť brucha môže byť prvým znakom poškodenia pečene, ktoré nie je zvyčajne zjavné v priebehu prvých 24 až 48 hodín a môže sa prejaviť 4 až 6 dní po požití. Poškodenie pečene dosahuje všeobecne maximum za 72 až 96 hodín po požití. Môžu sa objaviť abnormality v metabolizme glukózy a metabolická acidóza. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže vyvinúť aj pri absencii závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

Za vysoké riziko sa považuje, ak pacienti užívajú lieky indukujúce enzýmy, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, rifampicín a ľubovník bodkovaný a tiež u pacientov s anamnézou abúzu alkoholu alebo malnutríciou.

Liečba predávkovania:
V prípade predávkovania je potrebná okamžitá lekárska starostlivosť, aj keď príznaky predávkovania nie sú prítomné . Pri podozrení na predávkovanie alebo pri potvrdení predávkovania, kontaktujte Národné toxikologické informačné centrum (+421 2 54 774 166, www.ntic.sk, ntic@ntic.sk) a odkážte pacienta na najbližšiu lekársku pohotovostnú službu pre zvládnutie liečby a odbornú liečbu. K tomu by malo dôjsť aj u pacientov bez príznakov alebo prejavov predávkovania kvôli riziku neskoršieho poškodenia pečene. Ak je podozrenie, že pacient požil viac než 150 mg/kg paracetamolu v priebehu poslednej hodiny, treba opakovane podávať perorálne dávky aktívneho uhlia. Avšak, ak sa perorálne podáva acetylcysteín alebo metionín, najlepšie je zo žalúdka aktívne uhlie odstrániť, aby sa zabránilo znižovaniu absorpcie antidota.

Antidotá:
N-acetylcysteín je potrebné podávať intravenózne alebo perorálne čím skôr po požití paracetamolu. Najúčinnejší je v priebehu prvých 8 hodín po predávkovaní. Účinok antidota sa potom progresívne oslabuje. Napriek tomu sa preukázalo, že liečba do 24 hodín aj po 24 hodinách po požití je stále prospešná.

Metionín je najúčinnejší počas prvých 10 hodín po požití nadmernej dávky paracetamolu.
K poškodeniu pečene dochádza častejšie a poškodenie býva závažnejšie, ak sa k liečbe metionínom pristúpi neskôr ako po 10 hodinách od požitia paracetamolu.

Perorálnu absorpciu možno znížiť vracaním alebo podaním aktívneho uhlia.

V súvislosti s kofeínom:
K bežným príznakom patrí bolesť v epigastriu, vracanie, úzkosť, nervozita, nepokoj, nespavosť, excitácia, zášklby svalov, zmätenosť, tras a kŕče. Pri vysokých dávkach kofeínu by sa mohla takisto objaviť hyperglykémia. Kardiálnymi príznakmi sú tachykardia a srdcová arytmia. Príznaky sú potlačené znížením príjmu kofeínu alebo jeho vysadením. Požité množstvo tohto lieku by muselo byť spojené so závažnou pečeňovou toxicitou súvisiacou s paracetamolom, aby sa vyskytli klinicky významné príznaky predávkovania kofeínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné analgetiká a antipyretiká, kyselina salicylová a deriváty
ATC kód: N02BA51

Mechanizmus účinku
Kyselina acetylsalicylová má analgetické, antipyretické a protizápalové vlastnosti, predovšetkým vďaka inhibícii biosyntézy prostaglandínov a tromboxánov z kyseliny arachidónovej ireverzibilnou acetyláciou enzýmov cyklooxygenázy (COX).

Paracetamol má analgetické a antipyretické vlastnosti, ale na rozdiel od kyseliny acetylsalicylovej neinhibuje agregáciu krvných doštičiek.

Pridanie kofeínu zosilňuje antinociceptívne účinky kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu.

Farmakodynamické efekty

Kyselina acetylsalicylová
Kyselina acetylsalicylová má protizápalové účinky, najmä v dôsledku inhibície zápalových mediátorov prostredníctvom inhibície cyklooxygenázy v periférnych tkanivách. Toto potlačenie cyklooxygenázovej dráhy v periférnych tkanivách môže viesť k jej primárnemu vedľajšiemu účinku, čo je podráždenie žalúdka.
Nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej ovplyvňujú agregáciu krvných doštičiek ireverzibilnou inhibíciou doštičkovej cyklooxygenázy (COX-1). Tento účinok pretrváva počas života krvných doštičiek a zabraňuje tvorbe doštičky agregujúceho faktoru tromboxánu A2. Pri vyšších dávkach (viac ako 150 - 300 mg/deň) kyselina acetylsalicylová reverzibilne inhibuje v endotelových bunkách tvorbu od cyklooxygenázy dependentného prostaglandínu I2 (prostacyklínu), ktorý je arteriálny vazodilatátor a inhibuje agregáciu trombocytov, nie je však dokázané, že aspirín je trombogénny u človeka.

Paracetamol
Centrálne mechanizmy účinku navrhnuté pre paracetamol a periférne tkanivá môžu byť ovplyvnené odlišne. Pri protektívnych prostaglandínoch v gastrointestinálnom trakte bol hlásený iba mierny inhibičný účinok paracetamolu.

Kofeín
Kofeín zvyšuje analgetický účinok paracetamolu a kyseliny acetylsalicylovej a skracuje čas nástupu analgetického účinku.

Štúdie migrény
Účinnosť tabliet Panadolu Migréna v liečbe akútnych záchvatov migrény sa potvrdila v troch jednodávkových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, ako aj vo dvoch jednodávkových, dvojito zaslepených, placebom a liečivom kontrolovaných štúdiách, pričom jedna porovnávala s ibuprofénom v dávke 400 mg a druhá so sumatriptanom v dávke 50 mg. Vo všetkých týchto štúdiách bola použitá jednotlivá dávka Panadol Migréna 2 tablety (500 mg kyseliny acetylsalicylovej, 500 mg paracetamolu, 130 mg kofeínu).

V troch placebom kontrolovaných štúdiách bolo preukázané, že Panadol Migréna bol u liečených pacientov superiórny voči placebu pokiaľ išlo o zníženie intenzity migrenóznej bolesti hlavy na miernu alebo žiadnu 2 hodiny po podaní dávky. K úľave od migrenóznych symptómov (napr. migrenózne bolesti hlavy) dochádzalo v priebehu 30 minút.

V placebom a liečivom kontrolovaných štúdiách boli v liečbe migrény porovnávané Panadol Migréna a ibuprofén (2 tablety ibuprofénu 200 mg). Bolo preukázané, že po podaní Panadolu Migréna dochádza k výrazne rýchlejšej a väčšej úľave od bolesti ako po podaní ibuprofénu. Klinicky významná úľava od bolesti sa u Panadolu Migréna objavovala o 20 minút skôr ako u ibuprofénu, a to

od 2 hodín po podaní dávky.

V inej placebom a liečivom kontrolovanej pilotnej štúdii bol Panadol Migréna porovnávaný so sumatriptánom 50 mg a placebom vo včasnej liečbe migrény. Ukázalo sa, že Panadol Migréna je signifikantne účinnejší pri znižovaní príznakov intenzity migrenóznej bolesti v priebehu 4 hodín po podaní ako sumatriptán 50 mg. Sumatriptán 50 mg bol v tomto ohľade superiórny voči placebu, ale rozdiel nebol štatisticky významný.

V samostatnej postmarketingovej štúdii kontrolovanej placebom a aktívnym komparátorom nebola síce preukázaná non-inferiorita Panadolu Migréna v porovnaní so sumatriptánom v dávke 100 mg. Napriek tomu pri akútnej liečbe migrény poskytol Panadol Migréna úľavu od bolesti a symptómov počas 24 hodín.

Celkovo sa účinnosť Panadolu Migréna dokázala pri zmierňovaní takých príznakov migrény, akými sú bolesti hlavy, nevoľnosť, citlivosť na svetlo a zvuk a funkčné postihnutia.

Štúdie bolesti hlavy
Účinnosť Panadolu Migréna sa skúmala v štyroch nezávislých, multicentrických, dvojito zaslepených, paracetamolom 1 000 mg a placebom kontrolovaných, skrížených štúdiách v liečbe epizodických tenzných bolestí hlavy. Vo všetkých týchto štúdiách bol Panadol Migréna preukázaný ako konzistentne superiorný voči placebu a aktívnemu komparátorovi (monosubstancie), a to s ohľadom na všetky sledované účinky – intenzita bolesti a úľava od bolesti počas sledovaného obdobia.

Ďalšie multicentrické, dvojito zaslepené klinické skúšanie zamerané na tenzné bolesti hlavy porovnávalo nástup analgézie pri Panadol Migréna, placebe a ibuproféne v dávke 400 mg. V tejto štúdii zaznamenali pacienti liečení Panadolom Migréna významne väčšiu úľavu od bolesti než placebom liečení pacienti, a to od 15. minúty a počas 4 hodín. Tento záver bol evidentný ako u úľavy od bolesti, tak u sledovaných „endpointov“ (koncových bodov) štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina acetylsalicylová

Absorpcia
Kyselina acetylsalicylová je úplne absorbovaná z gastrointestinálneho traktu (GIT) po perorálnom podaní. Približne 70 % dávky kyseliny acetylsalicylovej sa dostane do obehu nezmenená; zvyšných 30 % je hydrolyzovaných na kyselinu salicylovú počas absorpcie esterázami v GITe, pečeni alebo plazme. Maximálna plazmatická koncentrácia salicylátu je dosiahnutá za 1 - 2 hodiny pri jednotlivých dávkach. Jedlo znižuje rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie.

Distribúcia
Kyselina salicylová sa rozsiahle distribuuje do všetkých tkanív a tekutín v tele vrátane centrálneho nervového systému (CNS). Najvyššia koncentrácia bola zistená v plazme, pečeni, obličkovej kôre, srdci a pľúcach. Kyselina acetylsalicylová a kyselina salicylová sa čiastočne viažu na sérové proteíny a to hlavne na albumín. Väzba salicylátu na bielkoviny je závislá od koncentrácie, t.j. nelineárna. Pri nízkych koncentráciách (< 100 mikrogramov/mililiter (mcg/ml)) sa približne 90 % plazmatického salicylátu viaže na albumín, zatiaľ čo pri vyšších koncentráciách (> 400 (mcg/ml)) sa viaže iba približne 40 – 70 %.
Kyselina salicylová prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Metabolizmus
Kyselina acetylsalicylová je v plazme hydrolyzovaná na kyselinu salicylovú (s polčasom rozpadu 15 - 20 minút) tak, že plazmatické hladiny kyseliny acetylsalicylovej sú v podstate nezistiteľné 1 - 2 hodiny po podaní. Kyselina salicylová je primárne konjugovaná v pečeni za vzniku kyseliny salicylmočovej konjugáciou s glycínom, salicylfenolickým glukuronidom a salicylacylglukuronidom konjugáciou s kyselinou glukurónovou a množstvom vedľajších metabolitov. Po jednotlivej dávke 1 g kyseliny acetylsalicylovej je priemerný polčas rozpadu kyseliny salicylovej približne 6 hodín.

Metabolizmus salicylátov je saturovateľný a celkový telesný klírens klesá pri zvýšenej sérovej koncentrácii vzhľadom na limitovanú schopnosť pečene tvoriť zároveň kyselinu salicylmočovú a fenolický glukuronid. Polčas rozpadu salicylátov sa líši od dávky. Po toxickej dávke (10 - 20 gramov) sa plazmatický polčas rozpadu môže zvýšiť na viac ako 20 hodín.

Eliminácia
Kyselina salicylová a jej metabolity sú vylučované obličkami. Renálna exkrécia nezmeneného liečiva závisí od pH moču. Ak sa pH moču zvýši z 5 na 8, väčšia časť podanej dávky sa eliminuje ako voľná kyselina salicylová a renálny klírens kyseliny salicylovej sa zvýši z < 5 percent na > 80 percent. Je zistené, že po terapeutických dávkach sa približne 10 percent vylúči močom ako kyselina salicylová, 75 percent ako kyselina salicylmočová a 10 percent fenolických a 5 percent acylglukuronidov kyseliny salicylovej.

Paracetamol

Absorpcia
Po perorálnom podaní je paracetamol rýchlo vstrebávaný z gastrointestinálneho traktu; vrcholová plazmatická koncentrácia sa dosahuje asi 30 minút až 2 hodiny po podaní.

Distribúcia
Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná pri zvyčajných terapeutických koncentráciách, ale rastie so zvyšujúcou sa koncentráciou.

Metabolizmus
Metabolizuje sa v pečeni a vylučuje sa močom prevažne ako glukuronidové a sulfátové konjugáty. Vedľajší hydroxylovaný metabolit, ktorý je zvyčajne tvorený vo veľmi malých množstvách oxidázami so zmiešanou funkciou v pečeni a ktorý je zvyčajne detoxikovaný konjugáciou s pečeňovým glutatiónom, sa môže hromadiť po predávkovaní paracetamolom a spôsobiť poškodenie pečene.

Eliminácia
Menej než 5 % sa vylúči vo forme nezmeneného paracetamolu. Polčas eliminácie kolíše od 1 do 4 hodín.

Kofeín

Absorpcia
Kofeín sa úplne a rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a vrcholová plazmatická koncentrácia sa dosahuje 5 až 90 minút po jeho požití nalačno. Nejestvuje dôkaz o predsystémovom metabolizme.

Distribúcia
Kofeín sa distribuuje do všetkých telesných tekutín. Priemerná väzba kofeínu na proteíny plazmy je 35 %.

Metabolizmus
Kofeín sa metabolizuje takmer úplne oxidáciou, demetyláciou a acetyláciou a vylučuje sa močom. Hlavné metabolity sú 1-metylxantín, 7-metylxantín, 1,7-dimetylxantín (paraxantín). K minoritným metabolitom patrí kyselina 1-metylmočová a 5-acetylamino-6 formylamino-3-metyluracil (AMFU).

Eliminácia
Eliminácia u dospelých je takmer výlučne hepatálnym metabolizmom.
U dospelých sa vyskytuje výrazná individuálna variabilita rýchlosti eliminácie. Priemerný polčas eliminácie plazmy je 4,9 hodiny s rozsahom 1,9 - 12,2 hodiny.

Kombinácia
V kombinácii týchto troch liečiv je množstvo jednotlivých zložiek liečiva nízke. Z tohto dôvodu nedochádza k saturácii eliminácie s následnými rizikami zvýšeného polčasu vylučovania a toxicity.

Farmakokinetické údaje fixnej kombinácie kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu sú v súlade s farmakokinetickým profilom zisteným buď pre každú jednotlivú látku, alebo pre kombináciu každého analgetika s kofeínom.

Nie sú známe kritické interakcie liek - liek medzi kyselinou acetylsalicylovou, paracetamolom a kofeínom, ani žiadne zvýšené riziko interakcií s inými liekmi prostredníctvom ich kombinovaného použitia. Zistenia ohľadom farmakokinetiky lieku Panadol Migréna boli v súlade s očakávaniami a nepozorovali sa žiadne interakcie medzi týmito troma liečivami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kyselina acetylsalicylová
Predklinické štúdie na zvieratách s použitím acetylsalicylovej kyseliny nevykazujú orgánovú toxicitu okrem účinkov na gastrointestinálnu sliznicu a poškodenie obličiek pri vysokých dávkach. Kyselina acetylsalicylová nie je mutagénna ani karcinogénna. U salicylátov sa zistilo, že majú teratogénne účinky a sú toxické pre matku u viacerých zvieracích druhov (napr. kardiálne a skeletálne malformácie, stredové defekty). Boli hlásené poruchy implantácie, embryotoxické a fetotoxické účinky a porucha schopnosti učiť sa u potomstva pri užívaní v prenatálnom vývoji.

Paracetamol
Predklinické údaje na základe konvenčných farmakologických štúdií o bezpečnosti, toxicite po opakovanom podávaní, genotoxicite a karcinogenite.
Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy na hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.
Predávkovanie môže viesť k závažnej hepatotoxicite.

Kofeín
Ukázalo sa, že kofeín nevykazuje mutagénne a onkogénne riziko. V štúdiách na zvieratách u rôznych druhov (potkany, myši, králiky) boli veľmi vysoké dávky kofeínu spojené so zvýšením vrodených chýb.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tabletový základ:
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza
mikrokryštalická celulóza (E 460)
kyselina stearová

Filmový obal:
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
propylénglykol
kyselina benzoová (E 210)
karnaubský vosk (E 903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zabezpečené proti otvoreniu deťmi (Child-resistant) biele nepriehľadné alebo transparentné blistre zložené z PVC/PCTFE/PVC s lakovanou hliníkovou fóliou s laminátovým základom.

Biele nepriehľadné alebo transparentné blistre zložené z PVC/PCTFE/PVC s lakovanou hliníkovou fóliou bez laminátového základu.

Biele nepriehľadné alebo transparentné blistre zložené z PVC/PCTFE/PVC s bezpečnostnou dvojvrstvovou fóliou hliník/ polyetyléntereftalát (Al/PET).

Veľkosť balenia: 10, 16, 20, 30 a 32 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Haleon Czech Republic s.r.o.
Hvězdova 1734/2c
140 00 Praha 4 – Nusle
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0555/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. septembra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023