

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

#### ZANKAF

500 mg/50 mg, tablete

INN: *acetilsalicilna kiselina/kofein*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadži 500 mg acetilsalicilne kiseline i 50 mg kofeina

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete .

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Blag do umjeren bol, kao što je glavobolja, zubobolja i menstrualni bolovi
- Simptomatska terapija istegnuća, otoka, reumatskog bola, lumbaga, fibrozitisa, bola u mišićima i zglobovima, oticanja zglobova, prehlade i groznice.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ukoliko nije drugačije propisano, uobičajena doza je:

Uzrast	Pojedinačna doza	Ukupna dnevna doza
Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina	<b>1 tableta</b> (ekvivalentno 500 mg acetilsalicilne kiseline i 50 mg kofeina)	<b>Maksimalno do 3 tablete</b> (ekvivalentno 1500 mg acetilsalicilne kiseline i 150 mg kofeina)

Pojedinačna doza se može uzimati, ukoliko je potrebno, svakih 6 sati, 3 puta u toku dana.

##### *Pedijatrijska populacija*

Tablete acetilsalicilna kiselina/kofein 500 mg/50 mg su kontraindikovane kod djece mlađe od 16 godina (vidjeti odjeljak 4.3).

##### Način primjene

Tablete treba uzeti uz tečnost (ili rastvorene u vodi) poželjno nakon obroka.

Preporučljivo je popiti dovoljnu količinu vode (npr. 1/2-1 čaše vode) . Tablete ne treba uzimati na prazan želudac.

Ako bol traje duže od 5 dana, groznica duže od 3 dana, ako se simptomi pogoršavaju ili se pojave drugi simptomi potrebno je zatražiti savjet ljekara.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance, ostale salicilate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Napadi astme u anamnezi izazvani davanjem salicilata ili supstanci sa sličnim dejstvom, naročito nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.
- Akutna gastrointestinalna ulceracija.
- Sklonost ka krvarenju.

- Teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega.
- Teška dekompenzovana srčana insuficija.
- Ozbiljno oboljenje srca, posebno teški oblici kardiomiopatija i dijagnostikovane aritmije ili sklonosti ka ozbiljnim aritmijama.
- Ozbiljna nekompenzovana hipertenzija.
- Paralelno davanje metotreksata u nedeljnoj dozi od 15 mg ili više (vidjeti odjeljak 4.5).
- Trudnoća
- Osobe mlađe od 16 godina

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

- Preosjetljivost na druge analgetike/antiinflamatorne lijekove/antireumatske
- Alergijske reakcije (npr. kožne reakcije, svrab, urtikarija), astma, sezonska alergija, oticanje nazalne mukoze (nazalni polipi) ili hronično respiratorno oboljenje.
- Usporedna terapija sa antikoagulansima.
- Historija gastrointestinalnih ulkusa ili gastrointestinalnog krvarenja. Savjetuje se oprez i prilikom primjene kod osoba sa erozivnim i drugim gastritisima ili gastrointestinalnim lezijama druge prirode koji mogu biti faktori rizika za gastrointestinalno krvarenje u gornjim ili donjim dijelovima digestivnog trakta.
- Oštećenja jetre.
- Pacijenti sa oštećenjem bubrega ili sa oslabljenom kardiovaskularnom funkcijom (npr. vaskularna bubrežna oboljenja, kongestivna srčana insuficijencija, hipovolemija, veliki hirurški zahvati, sepsa ili veliki hemoragijski događaj): acetilsalicilna kiselina može dodatno da poveća rizik od renalne disfunkcije i akutne bubrežne insuficijencije.
- Prije hirurških intervencija (uključujući manje zahvate kao što je vađenje zuba); povećana tendencija krvarenja.
- Pacijenti sa ozbiljnom glukoza-6-fosfat dehidrogenaza deficijencijom: acetilsalicilna kiselina može da indukuje hemolizu ili hemolitičku anemiju. Rizik od hemolize zavisi od faktora kao što davanje u visokim dozama, prisustvo groznice ili akutne infekcije.

Kofein treba uzimati samo u niskim dozama (oko 100 mg) ili pod medicinskim nadzorom u sljedećim slučajevima:

- Srčane aritmije kao sinusna tahikardija ili ekstrasistole (rizik od amplifikacije)
- Ciroza jetre (povećan rizik od akumuliranog kofeina)
- Hipertireoidizam (povećan rizik od neželjenih dejstava kofeina)
- Anksioznost (povećan rizik za pogoršanje simptoma)

Ukoliko se analgetici koriste duži vremenski period, mogu se javiti glavobolje koje dalje dovode do daljeg uzimanja lijekova, odnosno to može dovesti do pojave upornih glavobolja.

Uzimanje analgetika iz navike dovodi do trajnog oštećenja bubrega sa rizikom pojave bubrežne insuficijencije (analgetska nefropatija). Rizik je posebno visok ukoliko se istovremeno uzimaju različiti analgetici.

U niskim dozama acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseine. Kod pacijenata koji su skloni niskoj ekskreciji mokraćne kiseline, ova pojava može dovesti do pojave napada gihta.

Istovremenu upotrebu ovog lijeka sa nasicima koji sadrže kofein (npr. kafa, čaj ili druga bezalkoholna pića) treba izbjegavati.

#### Pedijatrijska populacija

Acetilsalicilna kiselina/kofein 500 mg/50 mg tablete su kontraindikovane kod djece mlađe od 16 godina.

Acetilsalicilna kiselina se treba koristiti kod adolescenata koji imaju groznicu samo po preporuci ljekara i ukoliko je izostao efekat druge terapije.

Pojava produženog povraćanja može biti znak Rejevog sindroma, vrlo rijetkog, ali životno ugrožavajućeg stanja, koje zahtjeva hitnu medicinsku pomoć.

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

Pojačavanje efekata sljedećih lijekova može dovesti do povećanja rizika za pojavu neželjenih reakcija:

- Antikoagulansi/trombolitici: acetilsalicilna kiselina može da poveća rizik od krvarenja ukoliko se uzima prije terapije tromboliticima. Stoga, mogući znaci unutrašnjeg ili spoljašnjeg krvarenja se moraju pažljivo pratiti kod pacijenata koji su na terapiji tromboliticima.
- Inhibitori agregacije trombocita (npr. tiklpidin, klopidogrel): povećan rizik od krvarenja
- Ostali nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (u dozama preko 3 g/dan acetilsalicilne kiseline ili više): povećan rizik pojave gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.
- Sistemski glukokortikoidi (sa izuzetkom hidrokortizona koji se koristi kao supsticiona terapija kod Adisonove bolesti): povećan rizik od neželjenih reakcija gastrointestinalnog trakta.
- Alkohol: povećan rizik pojave gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja
- Digoksin: povišene koncentracije digoksina u plazmi
- Antidiabetici: koncentracija glukoze u krvi može pasti
- Metotreksat: smanjenje izlučivanja i salicilati vrše istiskivanje sa mjesta vezivanja za proteine plazme
- Valproinska kiselina: salicilati vrše istiskivanje sa mjesta vezivanja za proteine plazme
- Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI): Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja usljed sinergističkog djelovanja.
- Lijekovi koji izazivaju tahikardiju (npr. simpatomimetici, tiroksin itd.)
- Lijekovi sa aktivnom supstancom tipa efedrina: povećan je potencijal pojave zavisnosti
- Ototoksični lijekovi (npr. aminoglikozidi, vankomicin) - potencijal za ototoksičnost je povećana. Može se javiti slabljenje sluha sa progresijom do gluhoće, čak i nakon prekida primjene lijeka. Efekat može biti reverzibilan, ali je obično trajan.

Smanjenje efekata za sljedeće lijekove:

- Diuretici (u dozama višim od 3 g acetilsalicilne kiseline u toku dana)
- ACE inhibitori (u dozama višim od 3 g acetilsalicilne kiseline u toku dana)
- Urikozurične kiseline (npr. probenecid, benzbromaron)
- Lijekovi sa sedativnim efektom (npr. barbiturati, antihistaminici)

Interakcije sa kofeinom:

- U slučaju da supstance imaju širok spektar aktivnih djelovanja (npr. benzodiazepini), interakcije mogu da variraju individualno i mogu biti nepredvidive.
- Oralni kontraceptivi, cimetidin i disulfiram smanjuju metabolizam kofeina u jetri.
- Barbiturati i pušenje ubrzavaju metabolizam kofeina u jetri.
- Izlučivanje teofilina je smanjeno u prisustvu kofeina.
- Istovremena primjena inhibitora giraze tipa hinolonskih karboksilnih kiselina može produžiti eliminaciju kofeina i njegovog metabolita paraksantina.
- Kofein se većim dijelom metaboliše preko citohroma P450 1A2. Stoga, kofein može da reaguje sa supstancama koje se metabolišu preko ovog enzima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

##### ***Acetilsalicilna kiselina***

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja, srčanih deformacija i gastroshize nakon upotrebe inhibitora prostaglandina tokom rane trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih deformacija povećan je sa manje od 1% na maksimalno 1,5%. Vjeruje se da se ovaj rizik povećava sa povećanjem doze i produženjem terapije. Pokazalo se da davanje inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja dovodi do gubitka ploda prije i poslije implantacije, kao i do smrtnosti embriona/fetusa. Pored toga, povećana pojava različitih deformacija, uključujući i kardiovaskularne deformacije, zabilježena je kod životinja koje su dobijale inhibitore sinteze prostaglandina tokom perioda formiranja organa. Acetilsalicilna kiselina ne smije se davati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće osim ako to nije apsolutno neophodno.

Ako acetilsalicilnu kiselinu treba primijeniti kod žena koje pokušavaju da ostanu trudne, doza treba da bude što je moguće niža, a dužina trajanja terapije što je moguće kraća.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da izlože fetus:  
- kardiopulmonarnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);  
- renalnoj disfunkciji, koja može napredovati do insuficijencije bubrega sa oligohidroamnionom.

Odnosno, majku i novorođenče na kraju trudnoće sljedećem:  
- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacionom dejstvu do kog može doći i pri veoma malim dozama;  
- inhibiciji kontrakcija materice što dovodi do usporenja ili produženja porođaja.  
Samim tim, acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana u dozama većim od 100 mg dnevno tokom trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3)

#### Kofein

Uzimanje kofeina u terapijskim dozama, kao i konzumiranje kafe nisu pokazali štetan uticaj ni na majku, ni na fetus.

#### Dojenje

Acetilsalicilna kiselina, kofein i njihovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u malim količinama. Acetilsalicilna kiselina se zbog toga ne preporučuje tokom dojenja. Izloženost djeteta kofeinu preko majčinog mlijeka može da utiče na ponašanje i opšte stanje djeteta.

#### Plodnost

Postoje određeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu da izazovu smanjenje plodnosti kod žena uticanjem na ovulaciju. Ovo dejstvo je reverzibilno po prekidu terapije.

Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost kofeina u veoma visokim dozama. (vidjeti odjeljak 5.3).

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

Acetilsalicilna kiselina i kofein nemaju uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Lista sljedećih neželjenih dejstava uključuje sva poznata neželjena dejstva koja se javljaju tokom terapije acetilsalicilnom kiselinom, uključujući i one, uočene tokom dugotrajne terapije visokim dozama kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Učestalost neželjenih reakcija se odnosi na kratkotrajnu primjenu u okviru dnevno preporučenih doza, odnosno 3 g acetilsalicilne kiseline maksimalno.

Neželjena dejstva su predstavljena ispod po sistemima organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često:  $\geq 1/10$ , često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , rijetko:  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ , veoma rijetko  $< 1/10000$ , nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

##### **Poremećaji krvi i limfnog sistema:**

Rijetki do veoma rijetki slučajevi ozbiljnog krvarenja koji mogu biti životno ugrožavajući kod pojedinaca, npr. cerebralno krvarenje je prijavljeno naročito kod pacijenata sa dekompenzovanom hipertenzijom i/ili istovremenom primjenom antikoagulantnih lijekova. Hemoliza i hemolitička anemija su prijavljene kod pacijenata sa ozbiljnom deficijencijom glukoza-6- fosfat dehidrogenaze. Krvarenje kao što je nazalno, kutano, krvarenje desni ili krvarenje u urogenitalnom traktu sa mogućim produženim vremenom krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4)  
Ovaj efekat može da traje 4 do 8 nedjelja od uzimanja lijeka.

##### **Poremećaji imunskog sistema**

*Rijetko:* reakcije preosjetljivosti respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sistema, naročito kad pacijenata sa astmom.

Simptomi mogu da uključe hipotenziju, dispneu, rinitis, nazalnu kongestiju, anafilaktički šok ili *Quincke-ov* edem.

#### **Poremećaji nervnog sistema:**

*Nepoznate učestalosti*: kofein može da izazove nesanicu i uznemirenost. Glavobolje, uznemirenost i pojačani fiziološki tremor se mogu javiti i kod manje osjetljivih osoba ukoliko uzimaju doze kofeina veće od 200 mg. Glavobolja, vrtoglavice, gubitak sluha, tinitus i mentalna konfuzija mogu biti simptomi predoziranja acetilsalicilnom kiselinom (vidjeti odjeljak 4.9).

#### **Kardiološki poremećaji:**

*Nepoznate učestalosti*: napadi vrućine, hipertenzija, palpitacije, tahikardija, aritmije.

#### **Gastrointestinalni poremećaji:**

*Često*: gastrointestinalni simptomi kao što je gorušica, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu.  
*Rijetko*: gastrointestinalne ulceracije, koje rijetko mogu dovesti do perforacije; gastrointestinalno krvarenje, koje veoma rijetko može dovesti do anemije usljed nedostatka gvožđa; gastrointestinalno zapaljenje.

**Hepatobilijarni poremećaji** *Veoma rijetko*: povišen nivo enzima jetre.

#### **Poremećaj kože i potkožnog tkiva:**

*Povremeno*: reakcije preosjetljivosti kao reakcije na koži

*Rijetko*: reakcije preosjetljivosti kao ozbiljne kožne reakcije (do pojave *erythema exsudative multiforme*).

#### **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:**

Prijavljene su poremećena funkcija bubrega i bubrežna insuficijencija.

*Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.*

*Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:*

*▮ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili*

*▮ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).*

## **4.9. Predoziranje**

Simptomi intoksikacije kod kombinacije acetilsalicilne kiseline i kofeina su isti kao i kod intoksikacije ovim supstancama pojedinačno.

Intoksikacija je češća kod starijih osoba i male djece (terapeutsko predoziranje ili slučajna intoksikacija mogu biti sa smrtnim ishodom).

#### *Simptomi intoksikacije*

Umjerena intoksikacija: tinitus, gubitak sluha, znojenje, mučnina, povraćanje, glavobolje i vrtoglavice su prijavljeni u svim slučajevima predoziranja i ovi simptomi su dozno zavisni.

Ozbiljna intoksikacija: pireksija, huipercentilacija, ketoza, respiratorna alkalozna, metabolička acidoza, koma, kardiovaskularni šok, otežano disanje, ozbiljna hipoglikemija.

Simptomi predoziranja kofeinom su vezani za centralni nervni sistem (kao što su napadi, kao i kardiovaskularni simptomi kao što je tahikardija, oštećenje miokarda), što zahtjeva simptomatsku terapiju.

## Terapija intoksikacije

Hitne mjere:

- Momentalna hospitalizacija;
- Gastrična lavaža i davanje aktivnog uglja, kontrola acido-bazne ravnoteže;
- Alkalna diureza kako bi se postigao pH urina 7,5-8; pojačana alkalna diureza se mora uzeti u obzir ukoliko je koncentracija salicilata viša od 500 mg/L (3,6 mmol/L) kod odraslih ili viša od 300 mg/L (2,2 mmol/L) kod djece;
- Hemodijaliza se može razmotriti u slučajevima ozbiljnje intoksikacije;
- Rehidracija;
- Simptomatska terapija.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Nervni sistem, ostali analgetici i antipiretici, derivati acetilsalicilne kiseline

**ATC šifra:** N02BA51

Acetilsalicilna kiselina pripada grupi kiselih nesteroidnih lijekova sa analgetskim, antipiretskim i antinflatornim karakteristikama. Mehanizam djelovanja je baziran na ireverzibilnoj inhibiciji enzima ciklooksigenaza koji su uključeni u sintezu prostaglandina.

Acetilsalicilna kiselina u oralnim dozama između 300 mg i 1 g se koristi u terapiji blagog do umjerenog bola i pireksije npr. kod infekcija gornjih respiratornih puteva, kod povišene tjelesne temperature i u terapiji bolova u mišićima i zglobovima.

Takođe se koristi u terapiji akutnih i hroničnih inflamatornih bolesti kao što je reumatoidni artritis, osteoartritis i ankilirajući spondilitis. Acetilsalicilna kiselina takođe inhibira agregaciju trombocita s obzirom na to da blokira sintezu tromboksana A<sub>2</sub> u trombocitima.

Iz ovog razloga dnevne doze od 75 mg do 300 mg se koriste kod raznih kardiovaskularnih indikacija.

Kofein je derivat ksantina koji u terapijskim dozama djeluje prvenstveno kao antagonist adenozičkih receptora. čime smanjuje inhibitorni efekat na CNS. Kod ljudi kofein ublažava umor i pojačava mentalni učinak.

Direktni vaskularni učinak kofeina (npr. pojačani tonus i otpor u cerebralnim krvnim sudovima) može doprinijeti smanjenju bola kod određenih tipova glavobolja.

Davanje acetilsalicilne kiseline u kombinaciji sa kofeinom rezultuje istim analgetskim efektom kao i acetilsalicilna kiselina data kao monoterapija, ali u dozama koje su veće za 30 - 40%. Kada se daje 500 mg acetilsalicilne kiseline i 50 mg kofeina, procenat resorpcije je povišen neznatno u poređenju sa resorpcijom same acetilsalicilne kiseline što rezultuje nešto bržim postizanjem željenog terapijskog efekta. Nema dokaza koji ukazuju da se mogući potencijal za stvaranje zavisnosti od analgetika pojačava istovremenom upotrebom kofeina.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primjene acetilsalicilna kiselina se brzo i kompletno resorbuje iz digestivnog trakta. Tokom i nakon resorpcije acetilsalicilna kiselina se pretvara u glavni aktivni metabolit (salicilnu kiselinu).

Maksimalna koncentracija acetilsalicilne i salicilne kiseline u plazmi se pojavljuju nakon 10 -20 minuta, odnosno 0,3-2 h nakon toga.

I acetilsalicilna i salicilna kiselina se u velikoj mjeri vezuju za proteine plazme i brzo distribuiraju u sve dijelove tijela. Salicilna kiselina prelazi u majčino mlijeko i kroz placentu. Salicilna kiselina se predominantno metaboliše u jetri. Glavni metaboliti su salicilurična kiselina, salicilfenolni glukuronid, salicilacil glukuronid, gentična kiselina i gentizurična kiselina. Eliminacija salicilne kiseline je dozno zavisna s obzirom na to da je metabolizam limitiran kapacitetom jetrih enzima. Poluvrijeme

eliminacije zbog toga varira od 2 do 3 sata nakon nižih doza, a može biti i do 15 sati nakon davanja visokih doza.

Salicilna kiselina i njeni metaboliti se uglavnom izlučuju preko bubrega.

Kofein se takođe kompletno i brzo resorbuje i ima poluvrijeme resorpcije od 2 do 13 minuta. Kofein se parcijalno demetiluje i oksiduje u jetri i izlučuje putem urina kao melilurična kiselina ili kao monometilksantin.

Kofein i njegovi metaboliti se eliminišu predominantno preko bubrega. 1-metil-urična kiselina (8-19%) i 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil (15%) su glavni metaboliti.

Manje od 2% pojavljuje u nepromijenjenom obliku u urinu, dok se 2-5% kofeina se izlučuje putem fecesa.

Glavni metabolit koji se izlučuje fecesom je 1,7-dimetil-urična kiselina (44%). Poluvreme eliminacije je između 4,1 i 5,7 sati i pokazuje veliko inter i intraindividualno variranje.

Bioraspoloživost oralno datog kofeina je blizu 100%. Nakon davanja doze od 5 mg/kg maksimalne koncentracije u plazmi (9-10 mikrograma/mL) su izmjerene poslije 30-40 min.

U serumu stepen vezivanja za proteine plazme je između 30 i 40%.

Distribucionni volumen je 0,52-1,06 L/kg. Kofein se distribuira u cijelom tijelu, prolazi brzo kroz krvno-moždanu barijeru i takođe prelazi u majčino mlijeko.

Kod novorođenčadi poluvreme eliminacije kofeina iznosi i do 100 sati.

### 5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

#### Acetilsalicilna kiselina

Preklinički bezbjednosni profil acetilsalicilne kiseline je dobro opisan. U eksperimentima na životinjama salicilati su izazvali oštećenje bubrega i gastrointestinalne ulkuse.

Acetilsalicilna kiselina je adekvatno ispitana u vezi potencijalnog mutagenog i karcinogenog efekta. Nisu utvrđeni dokazi o postojanju mutagenog i karcinogenog potencijala. Salicilati su pokazali teratogeni efekat kod različitih životinjskih vrsta. Prijavljene su otežana implantacija, embriotoksični i fetotoksični efekti kao i otežana mogućnost učenja kod mladih životinja nakon prenatalnog izlaganja ovom lijeku.

#### Kofein

Simptomi trovanja se mogu pojaviti nakon unošenja kofeina u količini od 1 g.

Letalna doza kofeina je između 3 g i 10 g. Kofein, kao ostali derivati metilksantina, mogu da dovedu do oštećenja hromozoma *in vitro*.

Ipak, naučni dokazi o metabolizmu i mutagenosti kofeina ukazuju na to da se mutageni efekti ne očekuju *in vivo*.

Dugotrajne studije na miševima i pacovima nisu ukazale na karcinogeni efekat kofeina.

Međusobno pojačavanje toksikološkog efekta dvije aktivne supstance se ne može sagledati.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Skrob, kukuruzni;  
celuloza, mikrokristalna.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine

### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

### Zankaf tablete, pakovanje od 10 tableta:

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/Al sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister i Uputstvo za lijek.

### Zankaf tablete, pakovanje od 20 tableta:

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/Al sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera i Uputstvo za lijek.

## 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Neupotrebljeni lijek uništava se u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

Evropa Lijek Pharma d.o.o.

Vlakovo 252, Sarajevo, 71 000

Bosna i Hercegovina

### **Administrativno sjedište:**

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC, Industrijska 8, Obrenovac

### **Proizvođač gotovog lijeka:**

Extractumpharma Co LTD., IV. körzet 6., Kungféhértó, Mađarska

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

Zankaf tablete, pakovanje od 10 tableta: 04-07.3-1-7576/20 od 01.02.2022.

Zankaf tablete, pakovanje od 20 tableta: 04-07.3-1-7575/20 od 01.02.2022.