

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKADOL COMBO 500 mg/12,2 mg prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka vsebuje 500 mg paracetamola in 12,2 mg fenilefrinijevega klorida, kar ustreza 10,0 mg fenilefrina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečka vsebuje 1,83 g saharoze, 17,5 mg aspartama (E951) in 1 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino
prosto tekoč bel prašek z vonjem limone

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje prehladov in gripe (bolečine, zvišane telesne temperature) v povezavi z nazalno kongestijo.

Zdravilo LEKADOL COMBO je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 16 let:

Ena vrečka, ki jo z mešanjem raztopimo v topli vodi v majhni skodelici (125 ml).

Odmerek lahko ponovimo na vsakih 4 do 6 ur.
V 24 urah ne smemo vzeti več kot štiri odmerke.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 16 let:

Uporaba zdravila LEKADOL COMBO pri otrocih, mlajših od 16 let, ni priporočljiva brez posveta z zdravnikom.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno insuficienco ali Gilbertovim sindromom je treba odmerek zmanjšati ali podaljšati presledek med posameznimi odmerki.

Ledvična okvara

V primeru hude ledvične insuficience (očistek kreatinina < 10 ml/min) mora biti presledek med odmerki najmanj 8 ur.

Starejši

Ne kaže, da bi bilo treba starejšim odmerki prilagoditi.

Če se simptomi v 3 dneh zdravljenja z zdravilom LEKADOL COMBO ne izboljšajo ali se poslabšajo, je priporočen zdravniški nadzor.

Način uporabe

Peroralno dajanje po raztapljanju v vodi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda koronarna srčna bolezen,
- hipertenzija,
- glavkom,
- hipertiroidizem,
- uporaba pri bolnikih, ki jemljejo triciklične antidepresive,
- uporaba pri bolnikih, ki jemljejo ali so v zadnjih 2 tednih jemali zaviralce monoaminooksidaze (zaviralce MAO),
- hudo okvarjeno delovanje jeter,
- akutni hepatitis,
- čezmerno uživanje alkohola.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabljajte previdno pri bolnikih z/s

- Raynaudovim fenomenom,
- sladkorno boleznijo,
- zmerno in hudo ledvično insuficienco,
- motnjami delovanja jeter: blaga do zmerna hepatocelularna insuficienca (vključno z Gilbertovim sindromom), huda jetrna insuficienca (Child-Pugh > 9), akutni hepatitis in sočasno zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na delovanje jeter,
- hemolitično anemijo,
- dehidracijo,
- čezmernim uživanjem alkohola,
- kronično podhranjenostjo,
- pomanjkanjem glutaciona zaradi presnovnih pomanjkljivosti,
- hipertrofijo prostate,
- feokromocitomom.

Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepso, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutaciona (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

To zdravilo se ne sme kombinirati z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol. Odmerki, večji od priporočenih, lahko povzročijo hudo jetrno okvaro. Klinični znaki jetrne okvare se običajno

pojavijo 2 dni po zaužitju. Čim prej je treba uporabiti antidot. Glejte tudi poglavje 4.9. V času jemanja tega zdravila se je treba izogibati uživanju alkoholnih pijač, ker uporaba alkohola v kombinaciji s paracetamolom lahko povzroči jetrno okvaro. Bolniki ne smejo sočasno jemati drugih zdravil, ki vsebujejo simpatomimetike, vključno z drugimi nazalnimi ali očesnimi dekongestivi.

Pri bolnikih z astmo, ki so preobčutljivi na acetilsalicilno kislino, je potrebna previdnost, ker so v povezavi s paracetamolom poročali o blagih bronhospazmih (navzkrižna reakcija).

Ena vrečka vsebuje 1,8 g saharoze.
To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Zdravilo LEKADOL COMBO vsebuje saharozo, sorbitol (E420), aspartam (E951) in natrij. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, slabšo absorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem sukraze/izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Aspartam (E951) je vir fenilalanina. Lahko škoduje osebam s fenilketonurijo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Paracetamol

Zdravila, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, kot so alkohol, barbiturati, antikonvulzivi, na primer fenitoin, fenobarbital, metilfenobarbital in primidon, rifampicin, zaviralci monoaminooksidaze in triciklični antidepresivi, lahko povečajo hepatotoksičnost paracetamola zlasti po prevelikem odmerjanju.

Hitrost absorpcije paracetamola lahko zmanjšajo antiholinergiki (npr. glikopironij, propantelin) in povečata metoklopramid ali domperidon, absorpcijo pa zmanjša holestiramin. Isoniazid z zaviranjem presnove paracetamola v jetrih zmanjša njegov očistek in lahko poveča njegovo delovanje in/ali toksičnost. Dolgotrajna redna dnevna uporaba paracetamola lahko poveča antikoagulacijski učinek varfarina in drugih kumarinov, zato se poveča tudi tveganje za krvavitve. Občasni odmerki nimajo pomembnega učinka. Probenecid zavre vezavo na glukuronsko kislino in s tem povzroči zmanjšanje očistka paracetamola.

Redna uporaba paracetamola lahko zmanjša presnovo zidovudina (povečano tveganje za nevtropenijo).

Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Paracetamol lahko podaljša razpolovno dobo izločanja kloramfenikola.

Fenilefrin

Fenilefrin lahko neugodno reagira z drugimi simpatomimetiki, vazodilatatorji, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta ter drugimi antihipertenzivi (vključno z gvanetidinom). Vazopresorno delovanje fenilefrina lahko povečajo digoksin, zaviralci MAO, triciklični antidepresivi, kot so amitriptilin, amoksapin, klomipramin, dezipramin in doksepin, ali tetraciklični antidepresivi, kot je maprotilin, antidepresivi, kot so fenelzin, izokarboksilna kislina, nialamid, tranilcipromin, moklobemid, zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, kot je selegilin, ter druga zdravila, na primer furazolidon.

Kontraindiciran je pri bolnikih, ki trenutno jemljejo ali so v zadnjih dveh tednih jemali zaviralce

monoaminooksidaze.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starejših od 16 let, je pričakovati enako pogostnost, oblike in resnost neželenih učinkov kot pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Paracetamol

Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate.

Fenilefrin

Podatki o uporabi fenilefrina pri nosečnicah so omejeni. Vazokonstrikcija materničnih žil in zmanjšan pretok krvi v maternici, ki sta povezana z uporabo fenilefrina, lahko povzročita hipoksijo pri plodu. Dokler ne bo na voljo več informacij, se je treba uporabi fenilefrina med nosečnostjo izogibati.

Dojenje

Paracetamol

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Glede na objavljene podatke paracetamol med dojenjem ni kontraindiciran.

Fenilefrin

Podatkov o tem, ali se fenilefrin izloča v materino mleko, in poročil o vplivih fenilefrina na dojenčke ni. Dokler ne bo na voljo več podatkov, se uporaba fenilefrina pri doječih materah odsvetuje.

Uporaba zdravila LEKADOL COMBO med nosečnostjo in dojenjem torej ni priporočljiva.

Plodnost

Predklinične študije pri klinično relevantnih odmerkih paracetamola ne kažejo možnih učinkov na moško ali žensko plodnost. Učinkov fenilefrina na moško ali žensko plodnost niso preučevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o učinkih na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Tovrstni učinki do sedaj še niso bili opisani.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je običajno opredeljena kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Paracetamol

Organski sistem	Pogostnost	Simptomi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	krvna diskrazija, vključno z motnjami v delovanju trombocitov, agranulocitozo, levkopenijo, trombocitopenijo, hemolitično anemijo, pancitopenijo
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske ali preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnim izpuščajem, urtikarijo, anafilakso in bronhospazmom
Bolezni prebavil	zelo redki	akutni pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	nenormalno delovanje jeter (povišane vrednosti jetrnih transaminaz), odpoved jeter, nekroza jeter, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	redki	preobčutljivost, vključno s kožnim izpuščajem in urtikarijo, pruritusom, znojenjem, purpuro, angioedemom
Bolezni sečil	zelo redki	intersticijski nefritis po dolgotrajni uporabi velikih odmerkov paracetamola sterilna piurija (moten urin)

Poročali so o multiformnem eritemu, edemu grla, anafilaktičnem šoku, anemiji, spremembah v jetrih in hepatitisu, spremembah v ledvicah (hudi ledvični okvari, hematuriji, anurezi), učinkih na prebavila in vrtoglavici, ki so se pojavljali z neznano pogostnostjo. Poročali so o zelo redkih primerih hudih reakcij na koži.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starejših od 16 let je pričakovati enako pogostnost, oblike in resnost neželenih učinkov, kot pri odraslih.

Fenilefrin

Organski sistem	Pogostnost	Simptomi
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske ali preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnim izpuščajem, urtikarijo, anafilakso in bronhospazmom
Bolezni živčevja	zelo redki	nespečnost, živčnost, tremor, anksioznost, nemir, zmedenost, razdražljivost, omotica in glavobol
Srčne bolezni	redki	tahikardija, palpitacija
Žilne bolezni	redki	zvišan krvni tlak
Bolezni prebavil	pogosti	anoreksija, navzea in bruhanje

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starejših od 16 let, je pričakovati enako pogostnost, oblike in resnost neželenih učinkov kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje paracetamola lahko povzroči okvaro jeter, ki je lahko usodna. Simptomi se po navadi pojavijo v prvih 24 urah in vključujejo: navzejo, bruhanje, anoreksijo, bledico in bolečine v trebuhu. Bolniki pa so lahko tudi asimptomatični.

Preveliko odmerjanje paracetamola lahko povzroči nekrozo jetrnih celic, ki lahko privede do popolne in ireverzibilne nekroze, ta pa do hepatocelularne insuficience, metabolične acidoze in encefalopatije, kar lahko povzroči komo in smrt. Hkrati so po 12 do 48 urah po zaužitju opazili povečane koncentracije jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze in bilirubina ter zvišane vrednosti protrombina.

Jetрна okvara je verjetna pri bolnikih, ki so zaužili več kot priporočeno količino paracetamola. Menijo, da se prekomerne količine toksičnega presnovka (običajno je po zaužitju normalnih odmerkov paracetamola možna zadostna detoksifikacija tega presnovka z glutationom) ireverzibilno vežejo na jetrno tkivo.

Nekateri bolniki imajo lahko povečano tveganje za jetrno okvaro zaradi toksičnosti paracetamola.

Dejavniki tveganja vključujejo:

- bolnike z boleznimi jeter,
- starejše bolnike,
- mlajše otroke,
- bolnike na dolgotrajnem zdravljenju s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime,
- bolnike, ki redno uživajo alkohol v količinah, ki presegajo priporočene,
- bolnike s pomanjkanjem glutationa, npr. če imajo motnje prehranjevanja, cistično fibrozo, okužbo s HIV, stradajo, imajo kaheksijo.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Jetrna okvara se lahko pokaže 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko pride do nepravilnosti v presnovi glukoze in metabolične acidoze. Pri hudi zastrupitvi jetrna odpoved lahko napreduje do encefalopatije, krvavitev, hipoglikemije, možganskega edema in smrti. Akutna odpoved ledvic z akutno nekrozo tubulov, na kar močno kažejo bolečina v križu, hematurija in proteinurija, se lahko razvije tudi v odsotnosti hude jetrne okvare. Poročali so o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Po daljši uporabi velikih odmerkov paracetamola se lahko razvije hipokaliemija.

Ukrepanje

Takojšnji prevoz v bolnišnico.

Odvzem krvi za ugotavljanje začetne koncentracije paracetamola v plazmi. V primeru enkratnega akutnega prevelikega odmerjanja je treba določiti plazemske koncentracije paracetamola 4 ure po zaužitju. V primeru zaužitja prevelikega odmerka paracetamola v pretekli uri je treba razmisliti o dajanju aktivnega oglja.

Izpiranje želodca.

Takoj, ko je mogoče, je potrebno dati antidot N-acetilcistein, v skladu z nacionalnimi smernicami za zdravljenje.

Treba je uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, drugi analgetiki in antipiretiki

Oznaka ATC: N02BE51

Mehanizem delovanja

Paracetamol

In vivo ima paracetamol analgetično in antipiretično delovanje, ki je domnevno posledica zaviranja ciklooksigenazne (COX) poti v osrednjem živčevju. Čeprav je ta mehanizem enak kot pri nesteroidnih protivnetnih zdravilih (NSAID), paracetamol nima pomembnega protivnetnega delovanja niti ne zavira nastajanja tromboksanov, ki spodbujajo strjevanje krvi. V antinociceptivni učinek paracetamola so morda vključene še dodatne poti, kot so serotonergične descendente bolečinske poti.

Fenilefrin

Fenilefrin je močan agonist adrenergičnih receptorjev alfa-1. Njegovo delovanje na periferne receptorje alfa-1 povzroča vazokonstrikcijo, ki pomaga ožiti žile v nosu in tako zmanjšuje nabreklost nosne sluznice. Kadar se daje intravensko, fenilefrin dosledno poveča skupno periferno upornost (TPR), sistolični (SBP) in diastolični (DBP) krvni tlak, srčni utrip pa se zaradi refleksne bradikardije zmanjša. Hemodinamske spremembe, ki jih povzroča intravenski fenilefrin, se lahko razlikujejo glede na starost in izhodiščni krvni tlak. Pri mlajših posameznikih z normalnim krvnim tlakom se pokaže večje znižanje srčnega utripa in izrazitejše zvišanje sistoličnega krvnega tlaka kot pri mlajših posameznikih s hipertenzijo in starejših posameznikih z normalnim krvnim tlakom; najmanj izrazita refleksna bradikardija in najbolj izrazit dvig sistoličnega krvnega tlaka pa sta vidni pri starejših posameznikih s hipertenzijo. Pri peroralno zaužitem fenilefrinu v priporočenih odmerkih 10-12,2 mg štrikrat na dan niso dokazali doslednih kardiovaskularnih učinkov. Za sprožitev klinično pomembnih kardiovaskularnih učinkov, kot sta povišan diastolični krvni tlak in refleksno upočasnenje srčnega utripa, so potrebni peroralni odmerki med 40 in 60 mg.

Med simpatomimetičnimi amini, kot je fenilefrin, in zaviralci monoaminooksidaze prihaja do hipertenzivnega medsebojnega delovanja. Fenilefrin lahko zmanjša učinkovitost antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in antihipertenzivov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Absorpcija/porazdelitev

Absolutna biološka uporabnost peroralno zaužitega paracetamola je 75 % in se verjetno presnavlja s prvim prehodom. Tmax, ki je sicer odvisen od formulacije, je po navadi med 30 in 120 minut. Obseg absorpcije ni odvisen od formulacije.

Izločanje

Razpolovna doba je približno 2-2,5 ur.

Biotransformacija

Glavni presnovki so glukuronidni in sulfatni konjugati (> 80 %), ki se izločijo v urin. Majhna količina (< 10 %) paracetamola se v jetrih oksidira s citokromom P4502E1 (CYP2E1). Pri tej reakciji nastaja zelo reaktiven presnovek, N-acetil-p-benzokvinon imin (NAPQI), ki je odgovoren za značilno centrilobularno hepatotoksičnost, povezano s prevelikim odmerjanjem paracetamola.

Fenilefrin

Absorpcija/porazdelitev

Pri dajanju v obliki intravenske infuzije je koncentracija prostega 3H-fenilefrina največja ob koncu infuzije, potem ko serumska koncentracija biekspONENTNO upade, z 80-odstotnim padcem v prvih 15 minutah, čemur sledi počasnejši upad s povprečno razpolovno dobo 2 ur. Pri peroralnem zaužitju se fenilefrin absorbira iz prebavil in doseže največjo koncentracijo v serumu po 45 do 75 minutah.

Izločanje

Po kratki fazi hitrega izločanja je povprečna razpolovna doba 2,5 ur. V dinamičnem ravnovesju je prostornina porazdelitve 340 l, kar kaže na shranjevanje v določenih razdelkih organov. Ledvični očistek je le del celotnega plazemskega očistka.

Biotransformacija

Zaradi obširnega presnavljanja s prvim preходом je celotna biološka uporabnost fenilefrina približno 38 %, od česar 1 % predstavlja aktiven, nekonjugiran matični fenilefrin.

Fenilefrin pri peroralnem dajanju ohrani aktivnost kot nazalni dekongestiv, pri čemer se učinkovina prenese po sistemskem krvnem obtoku do povirja žil v nosni sluznici. Pri peroralnem jemanju se fenilefrin kot nazalni dekongestiv običajno daje v presledkih od 4 do 6 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Askorbinska kislina,
saharoza,
aspartam (E951),
arome limone (vsebuje: naravna olja limone ter naravne in naravnim enake aromatične snovi, maltodekstrin, manitol (E 421), glukonolakton, arabski gumi, sorbitol (E420), brezvodni koloidni silicijev dioksid in α -tokoferol (E 307)),
natrijev saharinat,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
brezvodna citronska kislina,
natrijev citrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po pripravi v topli vodi: 1 ura.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za peroralno raztopino je v vrečkah iz laminirane aluminijeve papirnate folije, ki so vstavljene v škatlo.

Velikosti pakiranj:

6, 10, 20 vrečk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija
e-pošta: info@lek.si

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01911/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.11.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 29.5.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.5.2022