

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži:

<u>Djelatne tvari</u>	<u>mg/kapsuli</u>
Paracetamol	500
Gvaifenezin	100
Fenilefrinklorid	6,1 (što odgovara 5 mg fenilefrina)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsula s prozirnim zelenim tijelom i neprozirnom plavom kapom, duljine 21 mm, ispunjena prljavo bijelim prahom bez velikih agregata i onečišćenja česticama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi za kratkotrajno olakšanje simptoma prehlade i gripe, uključujući blage do umjerene bolove, glavobolju, začepljen nos i bolno grlo, zimicu i vrućicu, te za ublažavanje produktivnog kašlja.

Coldrex ComboGrip je indiciran u odraslih, starijih osoba i adolescenata u dobi od 16 ili više godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli, starije osobe i adolescenti u dobi u 16 ili više godina*

2 kapsule svakih 4 do 6 sati, po potrebi, do najviše 3 doze u 24 sata.

Ne smije se uzeti više od 6 kapsula (3g paracetamola) u razdoblju od 24 sata.

Coldrex ComboGrip se ne smije koristiti kod odraslih, starijih osoba i adolescenata u dobi od 16 ili više godina, koji teže manje od 50 kg.

##### *Pedijatrijska populacija*

Coldrex ComboGrip nije namijenjen za uporabu u djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

##### *Stariji bolesnici*

Stariji bolesnici, posebice oni koji su slabi ili nepokretni, mogu zahtijevati smanjenu dozu ili smanjenu učestalost doziranja.

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje bubrega moraju potražiti liječnički savjet prije uzimanja ovog lijeka. Pri davanju paracetamola bolesnicima sa zatajenjem bubrega, preporučuje se smanjiti dozu i povećati minimalni interval između svake doze na najmanje 6 sati (vidjeti dio 4.4).

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje jetre ili Gilbertov sindrom moraju potražiti liječnički savjet prije uzimanja ovog lijeka. Lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Najveća dnevna doza paracetamola ne smije prelaziti 60 mg/kg/dan (najviše do 2 g na dan) u sljedećim situacijama, osim ako to ne odredi liječnik (vidjeti dio 4.4):

- dehidracija
- pothranjenost
- kronični alkoholizam

### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Kapsule treba progutati čitave s vodom i ne žvakati.

Preporučena dnevna doza ili navedeni broj doza ne smiju se prekoračiti zbog rizika od oštećenja jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Liječenje treba prekinuti, te je potrebno obratiti se liječniku:

- ako simptomi traju dulje od 3 dana
- ako simptomi postanu gori
- ako se razviju bilo koji drugi simptomi

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- primjena u bolesnika koji trenutno uzimaju ili su unutar zadnja dva tjedna prestali uzimati inhibitore monoaminoooksidaze
- hipertenzija
- kardiovaskularna bolest
- hipertiroidizam
- dijabetes
- feokromocitom
- primjena u bolesnika koji uzimaju tricikličke antidepresive, beta-blokatore ili druge antihipertenzive (vidjeti dio 4.5)
- glaukom zatvorenog kuta
- ozbiljno oštećenje jetre
- trudnoća
- primjena u bolesnika koji trenutno uzimaju druge simpatomimetičke lijekove (kao što su dekongestivi, supresori apetita, psihostimulansi amfetaminskog tipa)

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Postojeća bolest jetre povećava rizik od oštećenja jetre povezanog s paracetamolom. Paracetamol treba primjenjivati s oprezom bolesnicima s oštećenjem bubrega i blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Opasnosti od predoziranja veće su u onih s necirotičnom alkoholnom bolešću jetre.

Ovaj lijek treba primjenjivati s posebnim oprezom u sljedećim okolnostima:

- okluzivna vaskularna bolest (npr. Raynaudov fenomen)
- Gilbertov sindrom (obiteljska nehemolitička žutica)
- manjak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- hemolitička anemija
- manjak glutaciona
- dehidracija
- stariji bolesnici
- urinarna retencija ili hipertrofija prostate
- kronični kašalj, astma ili emfizem

### **Hepatotoksičnost pri terapijskim dozama paracetamola**

Zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti inducirane paracetamolom, uključujući fatalne slučajeve, u bolesnika koji uzimaju paracetamol u dozama unutar terapijskog raspona. Ti su slučajevi zabilježeni u bolesnika s jednim ili više čimbenika rizika za hepatotoksičnost, uključujući nisku tjelesnu težinu (<50kg), oštećenje bubrega i jetre, kronični alkoholizam, istodobno uzimanje hepatotoksičnih lijekova te kod akutne i kronične pothranjenosti (male rezerve jetrenog glutaciona). Paracetamol treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s ovim čimbenicima rizika. Također se savjetuje oprez u bolesnika pri istodobnom liječenju lijekovima koji induciraju jetrene enzime i u stanjima koja mogu predisponirati manjku glutaciona (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.9).

Doze paracetamola treba pregledavati u klinički odgovarajućim intervalima, a bolesnike treba nadzirati zbog pojave novih čimbenika rizika za hepatotoksičnost koji mogu zahtijevati prilagodbu doziranja.

Dugotrajno uzimanje bilo koje vrste lijeka protiv glavobolje može ih pogoršati. Ako se ova situacija dogodi ili postoji sumnja, treba prekinuti liječenje i zatražiti liječnički savjet. Dijagnoza glavobolje uzrokovane pretjeranim uzimanjem lijekova vjerojatna je u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovitog uzimanja lijekova za glavobolju.

Oprezno primjenjivati u bolesnika s astmom koji su osjetljivi na acetilsalicilnu kiselinu, jer su zabilježeni blagi bronhospazmi povezani s paracetamolom (unakrsna reakcija).

Bolesnicima treba savjetovati da istodobno ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol, lijekove protiv prehlade i gripe ili lijekove protiv kašlja (vidjeti dio 4.5). Zbog rizika od nepovratnog oštećenja jetre, treba odmah zatražiti liječnički savjet u slučaju predoziranja, čak i ako se bolesnik osjeća dobro (vidjeti dio 4.9).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih lijekova koji sadrže paracetamol, lijekova protiv prehlade i gripe ili lijekova protiv kašlja.

### **PARACETAMOL**

Kod primjene metoklopramida može biti povećana brzina apsorpcije paracetamola (i njegova maksimalna razina u plazmi). Budući da ukupna količina apsorbiranog paracetamola ostaje nepromijenjena, ova interakcija vjerojatno neće biti klinički značajna.

Brzina apsorpcije paracetamola može biti povećana kod primjene domperidona, a apsorpcija reducirana primjenom kolestiramina. Kolestiramin se ne smije primijeniti unutar jednog sata od uzimanja paracetamola.

Antikoagulacijski učinak varfarina i drugih kumarina može biti povećan produljenom redovnom primjenom paracetamola s povećanim rizikom od krvarenja, iako povremene doze nemaju značajan učinak.

Paracetamol se metabolizira u jetri, pa može imati interakciju s drugim lijekovima koji slijede isti put ili može inhibirati ili inducirati taj put uzrokujući hepatotoksičnost, posebno u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.9).

U slučaju istovremene primjene probenecida, dozu paracetamola je potrebno smanjiti jer probenecid smanjuje klirens paracetamola za 50% obzirom da sprječava konjugaciju paracetamola s glukuronskom kiselinom.

Alkohol može povećati hepatotoksičnost paracetamola, posebno nakon predoziranja, pa tijekom liječenja ovim lijekom treba izbjegavati njegovu konzumaciju.

Postoje ograničeni dokazi koji upućuju da paracetamol može utjecati na farmakokinetiku kloramfenikola, ali njegova je valjanost procijenjena i nema dokaza o klinički važnoj interakciji. Iako nije potrebno rutinsko praćenje, važno je imati na umu potencijalnu interakciju kod istodobne primjene ova dva lijeka, posebno u pothranjenih bolesnika.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

#### GVAIFENEZIN

Gvaifenezin može uzrokovati interferenciju kod dijagnostičkog određivanja mokraćne 5-hidroksiindolactone kiseline ili vanilmandelične kiseline.

#### FENILEFRINKLORID

Digoksin i srčani glikozidi. Istodobna primjena fenilefrina može povećati rizik od nepravilnog rada srca ili srčanog udara.

Inhibitori monoaminoooksidaze. Hipertenzivne interakcije nastupaju između simpatomimetičkih amina kao što je fenilefrin i inhibitora monoaminoooksidaze. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Simpatomimetički amini. Istovremena primjena fenilefrina sa simpatomimetičkim aminima može povećati rizik od kardiovaskularnih nuspojava. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i metilsergid). Istodobna primjena fenilefrina može povećati rizik od ergotizma.

Beta-blokatori i drugi antihipertenzivi (uključujući debrisoquin, gvanetidin, rezerpin, metildopu). Fenilefrin može smanjiti učinak beta-blokatora i antihipertenziva. Rizik od hipertenzije i drugih kardiovaskularnih nuspojava može se povećati kod istodobne primjene fenilefrina. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin). Istodobna primjena fenilefrina može povećati rizik od kardiovaskularnih nuspojava. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

## Trudnoća

Coldrex ComboGrip je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Prema iskustvu s primjenom u ljudi, fenilefrin uzrokuje kongenitalne malformacije kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Također se pokazalo da postoji moguća povezanost s fetalnom hipoksijom.

Velika količina podataka o trudnicama ne ukazuje na malformacije niti fetalnu/neonatalnu toksičnost paracetamola. Epidemiološka ispitivanja o neurološkom razvoju u djece izložene paracetamolu *in utero* pokazuju neuvjerljive rezultate.

Nema podataka o primjeni gvaifenezina u trudnih žena.

## Dojenje

Paracetamol i fenilefrin se mogu izlučivati u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se gvaifenezin u majčino mlijeko.

Coldrex ComboGrip se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja bez savjetovanja s liječnikom.

## Plodnost

Nema dovoljno podataka o utjecaju lijeka Coldrex ComboGrip na plodnost u ljudi.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Coldrex ComboGrip malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Upravljanje vozilima i rad sa strojevima treba izbjegavati ukoliko ovaj lijek kod bolesnika izaziva omaglicu.

### **4.8. Nuspojave**

Djelatne tvari se obično dobro podnose kod normalne primjene.

Događaji prijavljeni u objavljenoj literaturi u terapijskoj/označenoj dozi i koji se mogu pripisati, kao i događaji identificirani tijekom postmarketinške upotrebe paracetamola, gvaifenezina i fenilefrina, prikazani su niže prema sustavu MedDRA organske klasifikacije.

Nuspojave se obično klasificiraju kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

## PARACETAMOL

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, pancitopenija, neutropenija	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija i alergijska reakcija/reakcija preosjetljivosti	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Bronhospazam u bolesnika osjetljivih na acetilsalicilnu kiselinu i druge NSAIL	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Disfunkcija jetre	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, pruritus, znojenje, purpuru, urtikariju i angioedem. Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških kožnih reakcija. Toksična epidermalna nekroliza, dermatitis izazvan lijekovima, Stevens Johnson sindrom, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza	Vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Sterilna piurija	Vrlo rijetko

GVAI

FENEZIN

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijska reakcija, angioedem, anafilaktička reakcija	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja (prijavljeno u vezi s drugim simptomima preosjetljivosti)	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, abdominalna nelagoda, dijareja	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alergijske reakcije (npr. osip, urtikarija)	Rijetko

FENILEFRINKLORID

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost, urtikarija, alergijski dermatitis	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nervoza, nesanic	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica	Nepoznato
Poremećaji oka	Midrijaza, akutni glaukom kuta, najčešće u onih s glaukomom zatvorenog kuta	Rijetko
Srčani poremećaji	Povišen krvni tlak, tahikardija, palpitacije, refleksna bradikardija, srčane aritmije	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje, dijareja, mučnina	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alergijske reakcije, trnci i hladna koža, osip	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Disurija, urinarna retencija, najčešće se događa u onih s opstrukcijom mjehura, kao u slučaju hipertrofije prostate.	Nepoznato

**Prijavlivanje sumnji na nuspojavu**

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

#### **4.9. Predoziranje**

##### PARACETAMOL

Postoji rizik od trovanja, osobito u starijih ispitanika, u male djece, u bolesnika s bolestima jetre, u slučajevima kroničnog alkoholizma, u bolesnika s kroničnom pothranjenošću. Predoziranje u ovim slučajevima može biti fatalno. Simptomi se obično pojavljuju u prva 24 sata i mogu uključivati: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bljedilo i bol u abdomenu.

Predoziranje paracetamolom, primijenjenim u jednoj dozi, u odraslih ili djece može uzrokovati potpunu i ireverzibilnu nekrozu jetrenih stanica što rezultira hepatocelularnom insuficijencijom, metaboličkom acidozom i encefalopatijom, a što može dovesti do kome i smrti.

Istodobno se opažaju povećane razine jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina, zajedno s povećanom razinom protrombina koja se može pojaviti 12 do 48 sati nakon primjene.

Oštećenje jetre je vjerojatnije u odraslih koji su uzeli višu od preporučene doze paracetamola. Smatra se da prekomjerne količine toksičnog metabolita (obično adekvatno detoksificiranog putem glutathiona kada se unose normalne doze paracetamola) postaju nepovratno vezane za tkivo jetre.

Neki bolesnici mogu imati povećani rizik od oštećenja jetre uslijed toksičnog učinka paracetamola.

##### Faktori rizika

a) Bolesnici koji su na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime

ili

b) Bolesnici koji redovito konzumiraju etanol u prekomjernim količinama

ili

c) Bolesnici s manjkom glutathiona npr. kod poremećaja prehrane, cistične fibroze, HIV infekcije, gladovanja, kaheksije.

##### Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati očito 12 do 48 sati nakon ingestije. Može doći do pojave abnormalnosti u metabolizmu glukoze i razvoja metaboličke acidoze. Kod teških trovanja, zatajenje jetre može preći u encefalopatiju, krvarenje, hipoglikemiju, cerebralni edem i smrt. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, na što snažno upućuju bolovi u leđima, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i kod izostanka teških oštećenja jetre. Prijavljene su srčane aritmije i pankreatitis.

##### Zbrinjavanje

Hitno liječenje je ključno u zbrinjavanju predoziranja paracetamolom. Uprkos nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnici se moraju odmah uputiti u bolnicu za hitnu medicinsku pomoć.

mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i ne moraju odražavati ozbiljnost predoziranja ili rizik od oštećenja organa. Zbrinjavanje treba biti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje.

Liječenje s aktivnim ugljenom treba uzeti u obzir ako je prekomjerna doza uzeta unutar jednog sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba izmjeriti četiri sata kasnije nakon ingestije ili kasnije (ranije koncentracije nisu pouzdane). Liječenje N-acetilcisteinom može se primijeniti do 24 sata nakon ingestije paracetamola, međutim, vršni zaštitni učinak se dobiva do osam sati nakon ingestije. Učinkovitost protuotrova naglo se smanjuje nakon ovog vremena. Ako je potrebno, bolesniku treba dati intravenski N-acetilcistein, u skladu s utvrđenim rasporedom doziranja. Ako povraćanje nije problem, oralni metionin može biti prikladna alternativa za udaljena područja izvan bolnice.

## GVAIFENEZIN

### Simptomi

Vrlo velike doze gvaifenezina mogu uzrokovati mučninu i povraćanje. Kada se uzme u prekomjernoj količini, gvaifenezin može uzrokovati bubrežne kamence.

### Zbrinjavanje

Povraćanje treba liječiti nadomještanjem tekućine i po potrebi pratiti elektrolite. Bubrežni kamenac treba liječiti prema utvrđenim smjernicama za liječenje urolitijaze.

## FENILEFRINKLORID

### Simptomi

Predoziiranje fenilefrinkloridom će vjerojatno uzrokovati simptome slične onima navedenim pod nuspojavama u dijelu 4.8. Dodatni simptomi mogu uključivati razdražljivost, nemir, hipertenziju, refleksnu bradikardiju, hiperpireksiju i tremor. U teškim slučajevima može doći do konfuzije, halucinacija, napadaja i aritmija. Međutim, količina lijeka Coldrex ComboGrip potrebna za ozbiljno trovanje fenilefrinkloridom bila bi veća od one potrebne za hepatotoksičnost povezanu s paracetamolom.

### Zbrinjavanje

Simptome treba liječiti prema utvrđenim smjernicama, prema potrebi. Teška hipertenzija možda će se trebati liječiti alfa blokatorom kao što je fentolamin.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici, anilidi, paracetamol, kombinacije isključujući psiholeptike

ATK oznaka: N02BE51

### Mehanizam djelovanja

## PARACETAMOL

Paracetamol je analgetik i antipiretik.

Analgetik:



Mehanizam analgetskog djelovanja nije u potpunosti definiran. Paracetamol pretežno djeluje na način da inhibira sintezu prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i u manjoj mjeri kroz periferno djelovanje blokirajući generiranje impulsa boli. Periferna aktivnost može biti i uslijed inhibicije sinteze prostaglandina ili inhibicije sinteze ili aktivnosti drugih tvari koje djeluju na receptore boli mehaničkom ili kemijskom stimulacijom. Relativni nedostatak periferne inhibicije prostaglandina daje važna farmakološka svojstva kao što je održavanje zaštitnih prostaglandina u gastrointestinalnom traktu.

Antipiretik:

Paracetamol djeluje antipiretski vjerojatno tako što djeluje na centar za regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu da utječe na perifernu vazodilataciju, što rezultira povišenim protokom krvi kroz kožu, znojenjem i gubitkom topline. Utjecaj na SŽS vjerojatno uključuje inhibiciju sinteze prostaglandina u hipotalamusu.

### GVAIFENEZIN

Gvaifenezin je dobro poznat ekspektorans. Za takve je ekspektoranse poznato da povećavaju volumen i sadržaj vode u sekretu u respiratornom sustavu i time olakšavaju njegovo uklanjanje djelovanjem cilija i kašljanjem. To mijenja neproduktivni kašalj u kašalj koji je produktivniji i rjeđi.

### FENILEFRINKLORID

Simpatomimetički amini, kao što je fenilefrinklorid, djeluju na alfa-adrenergičke receptore respiratornog sustava što dovodi do vazokonstrikcije. To s vremenom umanjuje otok povezan s upalom mukoznih barijera koje okružuju nosne i sinusne puteve, omogućujući slobodnu drenažu sinusne tekućine iz sinusa.

Osim što smanjuju otok mukozne barijere, dekongestivi također suprimiraju produkciju mukusa čime se sprječava nakupljanje tekućine u šupljinama što u suprotnom može uzrokovati pritisak i bol.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

In vitro podaci o otapanju pokazuju profil oslobađanja Coldrex ComboGrip kapsule, s otprilike 50% djelatnih tvari oslobođenih nakon 5 minuta.

### PARACETAMOL

Apsorpcija:

Paracetamol se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava s postizanjem vršne koncentracije u plazmi 10 – 60 min nakon oralnog doziranja.

Distribucija:

Paracetamol je relativno ravnomjerno raspoređen u većini tjelesnih tekućina i pokazuje promjenjivo vezanje na proteine. Vezanje proteina plazme je zanemarivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, ali raste s porastom koncentracije.

Biotransformacija:

Paracetamol se metabolizira u jetri dvama velikim metaboličkim putevima, uz stvaranje konjugata glukuronske kiseline i sumporne kiseline. Potonji put se brzo zasićuje pri dozama većim od terapijskih

doza. Manji put, kataliziran citokromom P 450 (uglavnom CYP2E1), rezultira stvaranjem intermedijarnog reagensa (N-acetil-p-benzokinoneimina) koji se, u normalnim uvjetima, brzo detoksicira putem glutationa i eliminira u mokraći nakon konjugacije s cisteinom i merkapturnom kiselinom. Suprotno tome, kada dođe do masivnog trovanja, povećava se količina ovog otrovnog metabolita.

Eliminacija:

Paracetamol se većinom izlučuje urinom. 90% unesene doze eliminira se putem bubrega unutar 24 sata u obliku glukuronida (60-80%) i sulfatnih konjugata (20-30%). Manje od 5% izlučuje se kao nepromijenjeni paracetamol. Poluvrijeme eliminacije varira od oko 1 do 4 sata.

U slučajevima zatajenja bubrega ( $GFR \leq 50 \text{ ml/min}$ ), eliminacija paracetamola malo je odgođena, s time da je poluvrijeme eliminacije od 2 do 5,3 sata. Stopa eliminacije za glukuronid i sulfatne konjugate je 3 puta sporija u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nego u zdravih ispitanika.

### GVAIFENEZIN

Apsorpcija:

Gvaifenezin se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene.

Metabolizam i eliminacija:

Gvaifenezin se brzo metabolizira u jetri oksidacijom u  $\beta$ -(2 metoksi-fenoksi)-laktatnu kiselinu koja se izlučuje urinom.

### FENILEFRINKLORID

Apsorpcija:

Fenilefrinklorid se nepravilno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Vršne vrijednosti koncentracije u plazmi postižu se unutar 2 sata.

Metabolizam:

Fenilefrinklorid podliježe metabolizmu prvog prolaza od strane monoamino oksidaze u crijevu i jetri. Oralno primjenjen fenilefrin stoga ima smanjenu bioraspoloživost.

Eliminacija:

Fenilefrinklorid izlučuje se urinom gotovo potpuno u obliku sulfatnog konjugata.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Coldrex ComboGrip ima dobro utvrđen sigurnosni profil. Uobičajena ispitivanja koja koriste trenutno prihvaćene standarde za procjenu toksičnosti za reprodukciju i razvoj nisu dostupna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

kukuruzni škrob  
kroskarmeloza natrij  
natrijev lauril sulfat

magnezijev stearat  
talk

Sastojci želatinske kapsule:

želatina  
natrijev lauril sulfat  
kinolin žuta (E104)  
indigo karmin (E132)  
eritrozin (E127)  
titanijev dioksid (E171)  
pročišćena voda

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Dostupna su pakiranja od 8 i 16 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

PVC blister pakiranje, sigurnosno za djecu, prekriveno papirom i aluminijskom folijom, koje sadrži želatinske kapsule s zelenim tijelom i plavom kapičicom, ispunjene bijelkastim prahom.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Adriatic BST d.o.o.  
Verovškova 55  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-189585310

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01.07.2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. 10. 2022.