

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lekadol Combo 500 mg/300 mg/75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg paracetamola, 300 mg propifenazona i 75 mg kofeina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta, filmom obložena tableta (visine: 8,0 mm; širine: 9,2 mm; dužine: 19,8 mm) s urezom na obje strane. Boja prelomljene površine je bijela.

Urez služi samo kako bi olakšao dijeljenje i time olakšao gutanje tablete, a ne služi za dijeljenje tablete na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lekadol Combo se koristi u odraslih za kratkotrajno ublažavanje blagih do umjerenih bolova kao što su menstrualni bolovi, glavobolja, migrena, zubobolja, reumatski bolovi, postoperativni bolovi, te za suzbijanje boli i povišene temperature tijekom prehlade.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Pojedinačna doza za odrasle i adolescente je 1 filmom obložena tableta. Ukoliko je potrebno, ista se doza može uzeti ponovno i to do tri puta tijekom 24 sata. Najveća dnevna doza je 3 tablete, a razmak između pojedinih doza mora iznositi najmanje 4 sata.

Najdulje trajanje primjene lijeka bez savjetovanja s liječnikom je do 3 dana.

Pedijatrijska skupina bolesnika

Lijek je kontraindiciran u djece mlađe od 16 godina (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Lijek se uzima kroz usta. Tabletu uzmite s dovoljno tekućine (npr. uz čašu vode, čaja, voćnog soka itd.).

4.3. Kontraindikacije

Lekadol Combo se ne smije primjenjivati u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu/e tvar/i ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kronične, prekomjerne konzumacije alkohola
- preosjetljivosti na pirazolone ili srodne djelatne tvari (preosjetljivost na pripravke koji sadrže fenazon, aminofenazon, metamizol), fenilbutazon ili acetilsalicilatnu kiselinu
- težih oštećenja funkcije bubrega i jetre
- granulocitopenije
- kongenitalnog nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (hemolitička anemija)
- akutne hepatičke porfirije
- djece mlađe od 16 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek se ne smije uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol zbog rizika od predoziranja. Nenamjerno predoziranje može dovesti do ozbiljnog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.9).

Bolesnika valja obavijestiti da analgetike smije primjenjivati kroz duže vrijeme samo ako je to propisao liječnik.

Poseban oprez potreban je u sljedećim slučajevima (potrebno je snižavanje doze i/ili povećanje intervala između doza):

- smanjena funkcija jetre (npr. kronična ovisnost o alkoholu, hepatitis)
- smanjena funkcija bubrega
- Gilbertov sindrom (fluktuirajuća benigna žutica kao posljedica nedostatka glukoronil-transferaze)
- hematopoetska disfunkcija.

Za vrijeme primjene lijeka potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola. Dulja primjena analgetika koji sadrže paracetamol može kao posljedicu imati znatnu kumulaciju paracetamola koja u rijetkim slučajevima može dovesti do analgetske nefropatije i uglavnom ireverzibilne renalne insuficijencije.

Potreban je povećan oprez u bolesnika s astmom, kroničnim rinitisom, kroničnom urtikarijom, te osobito ako postoji preosjetljivost na ostale protuupalne lijekove.

Zabilježeni su rijetki slučajevi astmatičnih napadaja i anafilaktičkog šoka u osjetljivih pojedinaca koji su bili povezani s primjenom pripravaka koji sadrže propifenazon i paracetamol.

Primjena ovog lijeka može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih krvnih testova i na rezultate određenih laboratorijskih pretraga urina kao npr. rezultate određivanja urične kiseline, heparina, teofilina u serumu, određivanje aminokiselina u urinu i određivanje šećera u krvi oksidaza-peroksidaza metodom.

Kontinuirana primjena analgetika za liječenje glavobolje može dovesti do kronične glavobolje. U slučaju blage disfunkcije jetre ili bubrega ili hiperkalciurije, primjena ovog lijeka zahtjeva individualan medicinski nadzor.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije, određene za svaku djelatnu tvar pojedinačno su sljedeće:

Paracetamol

- Antacidi mogu smanjiti i produžiti apsorpciju paracetamola.
- Kronični alkoholizam može povećati hepatotoksičnost paracetamola povećavajući stvaranje toksičnog metabolita fenacetina (CYP 2E1 indukcija). Ostali CYP 2E1 induktori npr. karbamazepin, barbiturati, izoniazid (INH), fenitoin, rifampicin, ritonavir mogu imati sličan učinak.
- Sulfinpirazon također povećava stvaranje fenacetina.
- Paracetamol može smanjiti klirens busulfana.
- Istodobna primjena paracetamola i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (eng. NSAID) kroz dulje vremensko razdoblje povećava rizik toksične nefropatije te mogućnost nastanka tumora jetre i mokraćnog mjehura.
- Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline i paracetamola povećava rizik od kronične nefropatije.
- Istodobna primjena paracetamola i kumarinskih ili inandionskih antikoagulanata može povećati učinak antikoagulanasa, stoga će možda biti potrebna prilagodba doze na temelju relevantnih laboratorijskih testova.
- Visoke doze paracetamola blokiraju učinak inzulina.

Kofein

- Metabolizam kofeina se odvija većinom putem jetrenih mikrosomalnih enzima stoga su mogućnosti interakcija određene ovom činjenicom. Najznačajnije interakcije su sljedeće:
 - oralni kontraceptivi (smanjuju klirens kofeina)
 - antibiotici npr. ciprofloksacin, enoksacin, norfloksacin, ofloksacin i eritromicin (smanjuju klirens kofeina)
 - barbiturati (kofein može smanjiti hipnotski i spazmolitički učinak barbiturata)
 - antiaritmici npr. meksiletin (smanjuju klirens kofeina za približno 50 %)
 - beta-blokatori: inhibiraju jedan drugome terapijski učinak
 - litij (kofein povećava izlučivanje litija urinom).

Propifenazon

- Istodobna primjena s ostalim inhibitorima ciklooksigenaze se ne preporuča zbog mogućih čestih nuspojava (npr. gastrointestinalne erozije).
- Može utjecati na učinak antikoagulanasa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Paracetamol:

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Propifenazon: ispitivanja na životinjama nisu ukazala na teratogeni ili embriotoksični učinak. Ne postoji dovoljno iskustva o primjeni u trudnica.

Obzirom na to da nema podataka o učinku kombinacije paracetamola i propifenazona u trudnica, primjena za vrijeme trudnoće, osobito za vrijeme prvog trimestra, te tijekom zadnjih šest tjedana trudnoće, (zbog inhibitornog potencijala na biosintezu prostaglandina i posljedičnu inhibiciju trudova) je dozvoljena isključivo pod medicinskim nadzorom u slučajevima kada, prema procjeni liječnika, moguća korist za trudnicu prevladava mogući rizik za fetus.

Dojenje

S obzirom da djelatne tvari lijeka prelaze u majčino mlijeko, a enzimatski sustav dojenčadi nije zreo, Lekadol Combo se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o učincima ove kombinacije lijekova na plodnost kod žena i muškaraca.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), uključujući pojedinačne slučajeve, nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: kožne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, eritem).

Vrlo rijetko mogu se javiti ozbiljne kožne reakcije.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: reakcije preosjetljivosti u vidu pruritisa, eritema, urtikarije, angioedema, dispneje ili astme. Nepoznata učestalost: anafilaktoidne reakcije i anafilaktički šok.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza i pancitopenija povezana s primjenom paracetamola i propifenazona.

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznata učestalost: u slučaju primjene više doza dnevno kofein može, u osjetljivijih osoba, izazvati gastrointestinalne smetnje.

Srčani poremećaji

Nepoznata učestalost: u slučaju primjene više doza dnevno kofein može, u osjetljivijih osoba, izazvati palpitaciju.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznata učestalost: u slučaju primjene više doza dnevno kofein može, u osjetljivijih osoba, izazvati pojačanu iritabilnost centralnog živčanog sustava.

Poremećaji jetre i žuči

Paracetamol je toksičan u visokim dozama (posebno u slučaju dugotrajnog uzimanja) i može uzrokovati letalno oštećenje jetre (ireverzibilnu nekrozu hepatičkog tkiva) u vrlo visokim dozama.

Rani simptomi: gubitak apetita, mučnina, povraćanje, znojenje, opća slabost, malaksalost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Produljena primjena analgetika koji sadrže paracetamol može kao posljedicu imati znatnu kumulaciju paracetamola i u rijetkim primjerima dovesti do analgetske nefropatije i uglavnom ireverzibilne renalne insuficijencije.

Simptomi predoziranja: renalna ili jetrena insuficijencija, smetnje centralnog živčanog sustava se mogu pojaviti samo u slučajevima kada količine premašuju preporučenu dnevnu dozu.

Prijavljivanje 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Paracetamol: predoziranje je najčešće posljedica dnevnog unosa u dozi većoj od 6 grama.

Najozbiljnija posljedica predoziranja (količina iznad 10 g u odraslih te 150 mg/kg tjelesne težine djeteta) je hepatotoksičnost koja vodi do zatajenja jetre, ireverzibilne nekroze stanica jetre, hepatičke kome, te naposljetku do smrti, a javlja se 24 – 48 sati nakon primjene. Potencijalno oštećenje jetre se može naslutiti i potrebno je trenutno početi liječenje ako koncentracija paracetamola u plazmi 4 sata nakon primjene doseže 150 µg/ml, 6 sati nakon primjene doseže 100 µg/ml, 8 sati nakon primjene doseže 70 µg/ml, 15 sati nakon primjene doseže 20 µg/ml, 24 sata nakon primjene doseže 3,5 µg/ml.

Simptomi predoziranja su općenito mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol u abdomenu, bljedilo. Unutar 12 – 48 sati nakon primjene doze koja uzrokuje predoziranje pojavljuju se visoke vrijednosti transaminaza i bilirubina te se razvija hepatomegalija i produljuje se protrombinsko vrijeme. Hepatička koma se najčešće javlja 48 sati nakon primjene zajedno sa ikterusom, hipoglikemijom te poremećajima u zgrušavanju krvi.

Liječenje: izazivanje povraćanja, simptomatsko liječenje, primjena N – acetilcisteina kao antidota unutar prvih 10 sati (početna oralna doza je 140 mg/kg tjelesne težine, doza održavanja nakon 8 sati je 70 mg/kg svaka 4 sata).

Propifenazon: simptomi predoziranja su općenito povraćanje, povišeni krvni tlak, pospanost, spazam. Može se primijeniti liječenje u vidu izazivanja povraćanja, ispiranje želuca, te forsirane diureze. U slučaju težeg predoziranja, konstantno nadziranje bolesnika, te praćenje vitalnih funkcija je preporučano. U slučaju pojave spazma, barbiturati i diazepam se mogu primijeniti intravenozno.

Opres! Treba izbjegavati primjenu teofilina zbog mogućnosti pojave spazma.

Kofein: Simptomi predoziranja su najčešće izazvani primjenom kofeina u dozi većoj od 1 g u kratkom vremenskom periodu.

Simptomi predoziranja: agitacija, glavobolja, nemir, ubrzano kucanje srca, tahipneja, tremor, učestalo mokrenje, spazam.

Liječenje simptoma: rehidracija i uspostavljanje ravnoteže elektrolita u organizmu, izazivanje povraćanja, ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, u slučaju spazma primjena antikonvulziva (diazepam, fenobarbital ili fenitoin), primjena beta blokatora kod srčanih simptoma itd.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: analgetici, ostali analgetici i antipiretici

ATK-oznaka: N02BE51

Glavni farmakodinamički učinci pojedinih djelatnih tvari odnose se na primarnu indikaciju, odnosno na analgetički učinak:

- 1) paracetamol: neselektivni inhibitor ciklooksigenaze sa središnjim učinkom
- 2) propifenazon: neselektivni inhibitor ciklooksigenaze sa središnjim učinkom
- 3) kofein: kompetitivni antagonist adenozijskih A₁ i A₂ receptora; inhibitor 3,5 – cAMP fosfodiesteraze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Glavna farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari:

Apsorpcija: sve tri djelatne tvari paracetamol, propifenazon i kofein se brzo i gotovo u potpunosti apsorbiraju u probavnom sustavu nakon peroralne primjene.

Raspodjela: svaka djelatna tvar se u različitoj mjeri veže za proteine plazme. Niti jedna djelatna tvar se ne veže u značajnijoj mjeri: paracetamol približno 25 %, propifenazon 10 %, kofein 25 – 36 %.

Biotransformacija, distribucija

1. Paracetamol: približno 25% se metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Distribucijski volumen je 0.95 l/kg. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se otprilike 30 – 60 minuta nakon oralne primjene. Poluvrijeme eliminacije paracetamola iznosi približno 2 - 4 sata. Paracetamol se pretežno metabolizira preko mikrosomalnih enzima u jetri i konjugira s glukuronskom kiselinom (približno 60%) i sulfatom (približno 35%); u manjim količinama stvara se N-acetil benzokinonimin koji se neutralizira u tijelu. Omjer terapijske i toksične koncentracije u serumu je približno 1:10.

2. Propifenazon: oralno primijenjen metabolizira se približno 25% pri prvom prolasku kroz jetru. Distribucijski volumen je 0.4 l / kg. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se otprilike 30 – 40 minuta nakon oralne primjene, dok se maksimalni učinak postiže nakon približno 90 minuta. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2,1 – 2,4 sati.

3. Kofein: Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se približno 30 – 75 minuta nakon oralne primjene. U odraslih je metabolizam ovisan o dozi s obilježjima saturacije. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 3 - 7 sati. Individualne razlike u zdravih pojedinaca mogu biti 4 -5 puta veće od najnižih vrijednosti.

Glavni metaboliti su: paraksantin (80%), teobromin (10%) i teofilin (4%). Distribucijski volumen iznosi 0,52 – 1,061 l/kg.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Kofein povišuje AUC, AUCM, C_{max} vrijednosti paracetamola, te smanjuje vrijednosti klirensa paracetamola. Nadalje, paracetamol povećava razinu propifenazona u krvi i produljuje njegovo poluvrijeme eliminacije. Svi gore navedeni učinci pojačavaju analgetički učinak ovog lijeka.

Eliminacija

Konjugati paracetamola se gotovo u potpunosti izlučuju urinom. Kofein u nepromijenjenom obliku i približno 80 – 90 % njegovih metabolita izlučuju se urinom, a približno 2 – 5 % izlučuje se bilijarnim traktom. Približno 1% propifenazona ostaje nepromijenjeno, dok se dva glavna njegova metabolita N-desmetilpropifenazon i hidroksimetilpropifenazon izlučuju urinom.

Metabolizam svih triju djelatnih tvari je značajno smanjen u slučaju bubrežne ili jetrene insuficijencije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje akutne toksičnosti pokazalo je da djelatne tvari ovog lijeka ostaju daleko ispod toksične razine ako se primjenjuju u preporučenim dozama. Prema ispitivanjima akutne toksičnosti provedenim na štakorima, kod oralne primjene, LD 50 paracetamola je 2400 mg/kg tjelesne težine, LD 50 propifenazona je 860 mg/kg tjelesne težine i LD 50 kofeina je 192 mg/kg tjelesne težine.

Ispitivanje kronične toksičnosti provedeno na štakorima pokazalo je gastrointestinalnu, hepatičku i bubrežnu toksičnost djelatnih tvari, primijenjenih pojedinačno ili u različitim kombinacijama, samo u slučajevima primjene višestrukih terapijskih doza. Prema dostupnim podacima može se tvrditi da dugotrajna primjena djelatnih tvari lijeka u maksimalnim terapijskim dozama nema toksični učinak.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
hidrokispropilceluloza
natrijev škroboglikolat, vrst A
magnezijev stearat
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
povidon.

Ovojnica

hipromeloza (E464)
celuloza, mikrokristalična

makrogolstearat (E 431)
titanijev dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg spremnika

4 filmom obložene tablete u bezbojnom, prozirnomo PVC/Al pakiranju, u kutiji
10 filmom obloženih tableta u bezbojnom, prozirnomo PVC/Al pakiranju, u kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-886735088

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2020.