

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
Jedna vrećica sadrži 500 mg paracetamola i 12,2 mg fenilefrinklorida što odgovara 10 mg fenilefrina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica sadrži 1,83 g saharoze, 17,5 mg aspartama (E 951) i 1 mg sorbitola (E 420).

Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu

Jedna vrećica sadrži 1000 mg paracetamola i 12,2 mg fenilefrinklorida što odgovara 10 mg fenilefrina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica sadrži 3,8 g saharoze, 35 mg aspartama (E 951) i 1 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Bijeli sipki prašak s mirisom limuna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek je namijenjen za kratkotrajno simptomatsko liječenje prehlade i gripe (bolovi, vrućica) povezane s kongestijom nosa.

Lekadol Combo je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu

Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Sadržaj jedne vrećice otopiti u maloj šalici (125 ml) tople vode uz miješanje.

Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina tjelesne težine iznad 50 kg
Sadržaj jedne vrećice otopiti u čaši (250 ml) tople vode uz miješanje.

Doza se može ponovno primijeniti nakon 4-6 sati.
Ne smiju se primijeniti više od 4 doze kroz 24 sata.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 16 godina:

Primjena lijeka Lekadol Combo ne preporučuje se u djece mlađe od 16 godina bez savjetovanja s liječnikom.

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili Gilbertovim sindromom, dozu je potrebno smanjiti ili produžiti interval doziranja.

Oštećenje bubrega

U slučaju teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <10 ml/min) interval doziranja trebao bi biti najmanje 8 sati.

Starije osobe

Nema naznaka da je potrebno prilagoditi dozu u starijih osoba.

Ako se nakon 3 dana od početka primjene lijeka Lekadol Combo simptomi ne ublaže ili se pogoršaju, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta nakon otapanja u vodi.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teška koronarna bolest srca
- hipertenzija
- glaukom
- hipertireoza
- primjena u bolesnika koji uzimaju tricikličke antidepresive
- primjena u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminoooksidaze (MAO inhibitore) ili su unutar dva tjedna od prestanka uzimanja istih
- teško oštećenje funkcije jetre
- akutni hepatitis
- alkoholizam.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod primjene u bolesnika s:

- Raynaudovim fenomenom
- dijabetesom
- umjerenom i teškom bubrežnom insuficijencijom

- poremećajem funkcije jetre: blagom do umjerenom hepatocelularnom insuficijencijom (uključujući Gilbertov sindrom), teškom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh >9), akutnim hepatitisom te onih koji se istodobno liječe lijekovima koji utječu na funkciju jetre
- hemolitičkom anemijom
- dehidracijom
- koji zlouporabljaju alkohol
- koji su kronično pothranjeni
- deplecijom glutaciona zbog metaboličkih poremećaja
- hipertrofijom prostate
- feokromocitomom.

Lijek se ne smije kombinirati s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol. Veće doze od preporučenih mogu dovesti do teškog oštećenja jetre. Klinički znakovi oštećenja jetre obično postaju vidljivi nakon 2 dana od uzimanja. Antidot treba primijeniti što je prije moguće. Također vidjeti dio 4.9.

Konzumaciju alkoholnih pića za vrijeme uzimanja ovog lijeka treba izbjegavati, jer primjena alkohola u kombinaciji s paracetamolom može uzrokovati oštećenje jetre.

Bolesnici ne bi trebali istovremeno uzimati druge lijekove koji sadrže simpatomimetike, uključujući lijekove za dekongestiju nosa i očiju.

Dodatani oprez potreban je u bolesnika s astmom koji su osjetljivi na acetilsalicilatnu kiselinu, jer su prijavljeni slučajevi pojave blagog bronhospazma vezani uz primjenu paracetamola u ovih bolesnika (unakrsna reakcija).

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
Jedna vrećica sadrži 1,8 g saharoze.

Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
Jedna vrećica sadrži 3,8 g saharoze.

O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti.

Lekadol Combo sadrži saharozu, sorbitol (E 420), aspartam (E 951) i natrij.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aspartam (E951) je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paracetamol

Lijekovi koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime, poput alkohola, barbiturata, antikonvulziva kao što su fenitoin, fenobarbital, metilfenobarbital i primidon, zatim rifampicin, inhibitori monoamino oksidaze i triciklični antidepresivi, mogu povećati hepatotoksičnost paracetamola osobito u slučaju predoziranja.

Brzinu apsorpcije paracetamola mogu smanjiti antikolinergici (npr. glikopironij, propantelin), a povećati metoklopramid i domperidon, dok kolestiramin može smanjiti apsorpciju.

Izoniazid smanjuje klirens paracetamola s mogućim pojačavanjem njegovog djelovanja i/ili toksičnosti, inhibicijom njegovog metabolizma u jetri.

Antikoagulacijski učinak varfarina i ostalih kumarina može biti pojačan zbog produljenog, svakodnevnog uzimanja paracetamola, pri čemu se povećava rizik od krvarenja; povremeno uzete doze nemaju značajan učinak.

Probenecid smanjuje klirens paracetamola djelujući putem inhibicije njegove konjugacije s glukuronskom kiselinom.

Redovita primjena paracetamola vjerojatno smanjuje metabolizam zidovudina (povećani rizik od neutropenije).

Poluvrijeme eliminacije kloramfenikola može biti produženo kod primjene paracetamola.

Fenilefrin

Fenilefrin može stupati u nepovoljne interakcije s drugim simpatomimeticima, vazodiletorima, alfa- i beta-blokatorima te drugim antihipertenzivima (uključujući gvanetidin).

Vazopresorni učinak fenilefrina može biti pojačan primjenom digoksina, MAO inhibitora, tricikličkih antidepresiva kao što su amitriptilin, amoksapin, klomipramin, desipramin i doksepin ili tetracikličkih lijekova kao što je maprotilin; antidepresiva kao što su fenelzin, izokarboksilna kiselina, nialamid, tranilcipromin, moklobemid; lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti poput selegilina, te drugih poput furazolidona.

Fenilefrin je kontaindiciran u bolesnika na terapiji inhibitorima monoaminooksidaze ili onih koji su unutar dva tjedna prekinuli navedenu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina interakcija u djece starije od 16 godina biti ista kao i u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Paracetamol

Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak.

Fenilefrin

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni fenilefrina u trudnica. Vazokonstrukcija žila maternice i smanjeni protok krvi u maternici koji su povezani s primjenom fenilefrina mogu rezultirati hipoksijom fetusa. Dok ne bude dostupno više informacija, primjenu feniefrina tijekom trudnoće treba izbjegavati.

Dojenje

Paracetamol

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnim količinama. Dostupni objavljeni podaci ne kontraindiciraju dojenje.

Fenilefrin

Nema dostupnih podataka o izlučivanju fenilefrina u majčino mlijeko i nema podataka o učincima feniefrina na dojenče. Dok ne bude dostupno više podataka, primjenu fenilefrina u dojilja treba izbjegavati.

Zaključno, primjena lijeka Lekadol Combo ne preporučuje se za vrijeme trudnoće i dojenja.

Plodnost

Nema podataka iz nekliničkih ispitivanja koja ukazuju na učinke paracetamola na plodnost muškaraca i žena kod primjene u klinički učinkovitim dozama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Do danas nisu opisani takvi učinci.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava je klasificirana kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Paracetamol

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Krvna diskrazija uključujući poremećaj trombocita, agranulocitozu, leukopeniju, trombocitopeniju, hemolitičku anemiju, pancitopeniju
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip, urtikariju, anafilaksu i bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Poremećaj funkcije jetre (porast jetrenih transaminaza), zatajenje jetre, nekroza jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Reakcije kožne preosjetljivosti uključujući kožni osip i urtikariju, pruritus, znojenje, purpuru, angioedem
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Intersticijski nefritis nakon duljeg uzimanja visokih doza paracetamola, sterilna piurija (zamućeni urin)

Zabilježene nuspojave za koje učestalost nije poznata su multififormni eritem, edem grkljana, anafilaktički šok, anemija, promjene jetre i hepatitis, bubrežne promjene (teško oštećenje bubrega, hematurija, anureza), gastrointestinalni učinci i vrtoglavica.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece starije od 16 godina biti ista kao i u odraslih.

Fenilefrin

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip, urtikariju, anafilaksija i bronhospazam
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	Mogu se javiti nesanica, nervoza, tremor, tjeskoba,

		nemir, konfuzija, razdražljivost, omaglica i glavobolja
Srčani poremećaji	Rijetko	Tahikardija, palpitacija
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Povišen krvni tlak
Poremećaji probavnog sustava	Često	Anoreksija, mučnina i povraćanje

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece starije od 16 godina biti ista kao i u odraslih.

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

4.9 Predoziranje

Predoziranje paracetamolom može dovesti do oštećenja jetre koje može imati i smrtni ishod. Simptomi se obično pojavljuju u prvih 24 sata i uključuju: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bljedilo i bolove u trbuhu ili bolesnici mogu biti asimptomatski.

Predoziranje paracetamolom može uzrokovati nekrozu stanica jetre koja vrlo vjerojatno može preći u potpunu i nepovratnu nekrozu, što će za posljedicu imati hepatocelularnu insuficijenciju, metaboličku acidozu i encefalopatiju koje mogu dovesti do kome i smrti. Istovremeno, primijećeno je povećanje razina jetrenih transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina, zajedno s povećanom razinom protrombina koja se može pojaviti 12 do 48 sati nakon primjene paracetamola.

Do oštećenja jetre dolazi u bolesnika koji su uzeli više doze paracetamola od preporučenih. Smatra se da se prekomjerne količine toksičnog metabolita (koji se kod unosa preporučenih doza paracetamola potpuno detoksificiraju glutationom), nepovratno vežu za tkivo jetre.

Neki bolesnici mogu imati povećani rizik od oštećenja jetre zbog toksičnosti paracetamola.

Faktori rizika uključuju:

- bolesnike s bolešću jetre
- starije
- djecu
- bolesnike na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime
- bolesnike koji redovito konzumiraju etanol u količinama većim od preporučenih
- bolesnike s nedostatkom glutationa, npr. poremećaj prehrane, cistična fibroza, infekcija HIV-om, ako gladuju ili ako imaju kaheksiju.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Mogu nastupiti poremećaji metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Pri teškom trovanju zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom nekrozom bubrežnih kanalića, na što izrazito upućuju bol u predjelu slabina, hematurija i proteinurija, može se razviti i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljeni su slučajevi srčane aritmije i pankreatitisa.

Nakon dugotrajne primjene visokih doza paracetamola može se razviti hipokalemija.

Mjere liječenja

Bolesnika treba odmah uputiti u bolnicu.

Uzorkovanje krvi za određivanje početne koncentracije paracetamola u plazmi. U slučaju jednokratnog akutnog predoziranja, koncentraciju paracetamola u plazmi treba izmjeriti 4 sata nakon uzimanja.

Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar jednog sata.

Ispiranje želuca.

Treba primijeniti antidot N-acetilcistein što je prije moguće u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje.

Treba provesti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici.

ATK oznaka: N02BE51

Mehanizam djelovanja

Paracetamol

In vivo paracetamol ima oba djelovanja, analgetsko i antipiretsko, za koje se vjeruje da je posredovano inhibicijom ciklooksigenaze (COX) unutar središnjeg živčanog sustava. Iako je ovaj mehanizam isti i za nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), paracetamol nema značajno protuupalno djelovanje niti inhibira proizvodnju tromboksana koji potiče zgrušavanje krvi. U antinociceptivni učinak paracetamola mogu biti uključeni dodatni putovi poput serotoninergičnih silaznih putova boli.

Fenilefrin

Fenilefrin je potentni agonist alfa₁-adrenoreceptora. Njegovo djelovanje na periferne alfa₁ receptore inducira vazokonstrikciju koja u nosnoj sluznici smanjuje edeme i otekline nosa.

Kad se daje intravenski, fenilefrin kontinuirano povećava ukupni periferni otpor (TPR), sistolički (SBP) i dijastolički (DBP) krvni tlak, dok puls pada kao rezultat refleksne bradikardije. Hemodinamske promjene koje je donio intravenski primijenjeni fenilefrin mogu se razlikovati ovisno o dobi i početnoj vrijednosti krvnog tlaka. Mladi normotenzivni ispitanici pokazat će veći pad srčanog ritma i niži porast SBP od mladih hipertoničara i starih normotoničara, dok stari hipertoničari pokazuju najmanje izraženu refleksnu bradikardiju i najizraženiji porast SBP-a. Oralno primijenjen fenilefrin ne pokazuje značajan kardiovaskularni učinak u preporučenim dozama od 10 - 12,2 mg QID, oralne doze od 40 do 60 mg su potrebne za postizanje klinički značajnih kardiovaskularnih učinaka kao što su povišenje dijastoličkog krvnog tlaka i refleksno usporavanje rada srca.

Javljuju se hipertenzivne interakcije između simpatomimetičkih amina poput fenilefrina i inhibitora monoaminooksidaze. Fenilefrin može smanjiti učinkovitost beta-blokatora i antihipertenziva.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Paracetamol

Apsorpcija/Distribucija

Apsolutna bioraspoloživost oralno primijenjenog paracetamola iznosi 75% i podložna je metabolizmu prvog prolaska. T_{max} , iako ovisi o formulaciji, obično iznosi između 30 i 120 minuta. Opseg apsorpcije ne ovisi o formulaciji.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je otprilike 2 – 2,5 sata.

Biotransformacija

Glavni metaboliti su u obliku glukuronida i sulfatnih konjugata (>80 %) koji se izlučuju u urinu. Mali dio (<10 %) paracetamola oksidira se u jetri putem citokroma P4502E1 (CYP2E1). Ova reakcija je odgovorna za nastanak visoko reaktivnog metabolita N-acetil-p-benzokinon imina (NAPQI), koji je odgovoran za karakterističnu centrilobularnu hepatotoksičnost povezanu s predoziranjem paracetamolom.

Fenilefrin

Apsorpcija/Distribucija

Kada se daje intravenskom infuzijom, koncentracija slobodnog 3H-fenilefrina doseže vrhunac na kraju infuzije, nakon što koncentracija u serumu bieksponecijalno opada, s padom od 80% u prvih 15 minuta, nakon čega slijedi polaganiji pad s prosječnim poluvremenom od 2 sata. Kada se uzima oralno fenilefrin se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta s maksimalnom koncentracijom u serumu između 45. i 75. minute.

Eliminacija

Nakon kratke faze brzog uklanjanja, prosječno poluvrijeme eliminacije je 2,5 sata. U stabilnom stanju, volumen raspodjele je 340 l, što ukazuje na pohranu u određenim dijelovima organa. Bubrežni klirens je samo dio ukupnog klirensa iz plazme.

Biotransformacija

Zbog opsežnog metabolizma prvog prolaska, ukupna bioraspoloživost fenilefrina je približno 38%, od čega 1% aktivnog, nekonjugiranog matičnog fenilefrina.

Fenilefrin zadržava aktivnost kao nosni dekongestiv kada se daje oralno, a djelatna tvar distribuira se kroz sistemsku cirkulaciju u krvožilni sloj nosne sluznice. Kad se uzima oralno kao nazalni dekongestiv, fenilfrin se obično daje u razmacima od 4-6 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

askorbatna kiselina

saharoza

aspartam (E951)

okus limuna (sadrži: prirodna limunska ulja i prirodne identične arome, maltodekstrin, manitol (E 421), glukonolakton, arapska guma, sorbitol (E 420), silicijev dioksid koloidni bezvodni i α -tokoferol (E 307))

saharinnatrij

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

citratna kiselina, bezvodna

natrijev citrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije u toploj vodi: 1 sat.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za oralnu otopinu pakiran je u vrećice od laminirane aluminijske papirnate folije umetnute u kartonsku kutiju.

Veličina pakiranja:

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
6, 10 i 20 vrećica

Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu
10 vrećica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

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

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

Lekadol Combo 500 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu: HR-H-714741006

Lekadol Combo 1000 mg/12,2 mg prašak za oralnu otopinu: HR-H-704869568

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. srpnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-