

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ЛЕКАДОЛ КОМБО 500 mg /12,2 mg прашок за перорален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ќесичка содржи:

500 mg парацетамол

12,2 mg фенилефрин хидрохлорид (еквивалентно на 10 mg фенилефрин).

Ексципиенси со познат ефект:

1,83 g сахароза

17,5 mg аспартам (E951)

1 mg сорбитол (E420)

За комплетната листа на ексципиенси видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за перорален раствор

Бел прашок со вкус на лимон

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Краткотрајна симптоматска терапија за настинки и грип (болки, треска), поврзани со назална конгестија.

ЛЕКАДОЛ КОМБО е индициран кај возрасни и деца над 16 години.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти над 16 години

Една ќесичка се раствора во мала шолја (125 ml) со жешка вода.

Возрасни и адолесценти над 16 години со тежина над 50 kg

Една ќесичка а се раствора во чаша (250 ml) со жешка вода.

Дозата може да се повтори по 4-6 часа.

Не смее да се земат повеќе од 4 дози во рок од 24 часа.

Педијатриска популација

Деца под возраст од 16 години:

Не се препорачува употреба на ЛЕКАДОЛ КОМБО кај деца помали од 16 години без медицинска препорака.



Хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со ослабена хепатална функција или Гилбертов синдром, дозата мора да се намали или да се продолжи интервалот на дозирање.

Ренална инсуфициенција

Во случај на сериозна ренална инсуфициенција (клиренс на креатинин < 10 ml/min), интервалот на дозирање треба да биде најмалку 8 часа.

Постари пациенти:

Нема индикација дека дозата треба да се менува кај постари пациенти.

Се препорачува медицински надзор доколку симптомите не се повлечат или се влошат во рок од 3 дена од почетокот со терапијата со ЛЕКАДОЛ КОМБО

Начин на администрација

Перорално, откако ќе се раствори во вода.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од експиициентите наведени во дел 6.1.
- Сериозно коронарно срцево заболување.
- Хипертензија.
- Глауком.
- Хипертироидизам.
- Употреба кај пациенти кои се на терапија со трициклични антидепресиви.
- Употреба кај пациенти кои во моментот се или биле на терапија со инхибитори на моноамион оксидаза (МАОИ) во последните 2 недели.
- Сериозно нарушена функција на црниот дроб.
- Акутен хепатит.
- Злоупотреба на алкохол.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Внимателност е потребан кај пациенти со:

- Raynaud-ов феномен.
- Дијабетес.
- Умерена и сериозна ренална инсуфициенција.
- Нарушувања на функцијата на црниот дроб: лесна до умерена хепатоцелуларна инсуфициенција (вклучувајќи Гилбертов синдром), сериозна хепатална инсуфициенција (класификација Child-Pugh > 9), акутен хепатит и придружна терапија со лекови кои влијаат на хепаталните функции.
- Хемолитична анемија.
- Дехидрација.
- Злоупотреба на алкохол.
- Хронична неисхранетост.
- Намалено ниво на глутатион заради метаболни нарушувања.



- Хипертрофија на простата.
- Феохромоцитом.

Овој лек не треба да се комбинира со други лекови кои содржат парацетамол. Употребата на повисоки дози од препорачаните може да доведе до сериозно оштетување на црниот дроб. Клиничките знаци на оштетен црн дроб обично стануваат видливи 2 дена по земање на производот. Мора да се даде антидот колку е можно побрзо. Видете и дел 4.9.

Употребата на алкохолни пијалаци треба да се избегнува во тек на терапијата со овој лек затоа што може да дојде до оштетување на црниот дроб.

Пациентите не треба истовремено да земаат други лекови кои содржат симпатомиметици, вклучувајќи назални и очни деконгестиви.

Секоја кесичка содржи 1,8 g сахароза.

Ова треба да се земе предвид кај пациенти со дијабетес мелитус.

Содржи сахароза и сорбитол (E420). Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глюкоза-галактозна малапсорпција или сахароза-изомалтаза инсуфициенција, не може да го употребуваат овој лек.

Содржи аспартам (E951), извор на фенилаланин. Може да биде штетен за луѓе со фенилкетонурија.

Треба да се внимава кај пациенти со астма кои се осетливи на ацетилсалицилна киселина, затоа што постојат наоди на лесен бронхоспазам кој се поврзува со парацетамол (вкрстена реакција).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Парацетамол

Лековите кои индицираат хепатални микрозомални ензими, како алкохолот, барбитуратите, антиконвулзивите како фенитоин, фенобарбитал, метилфенобарбитал и примидон, рифампицинот, инхибиторите на моноамино оксидаза и трицикличните антидепресиви, можат да ја зголемат хепатотоксичноста на парацетамолот, особено по предозирање.

Брзината на апсорпција на парацетамол може да ја намалат антихолинергиските лекови (на пр., гликопирониум, пропантелин), а да ја зголемат метоклопрамидот или домперидонот; апсорпцијата може да се намали со холестирамин. Изонијазид ја намалува елиминацијата на парацетамолот со можно потенцирање на неговото дејство и/или токсичност, преку инхибиција на неговиот метаболизам во црниот дроб. Антикоагулантниот ефект на варфаринот и другите кумарини може да се зголеми со долготрајна редовна секојдневна употреба на парацетамол со зголемен ризик од крварење; повремени дози немаат некој значителен ефект. Употребата на пробенецид ја намалува елиминацијата на парацетамол преку инхибиција на неговата конјугација со глукуронска киселина.

Со редовна употреба на парацетамол може да се намали метаболизмот на зидовудин (зголемен ризик од неутропенија).



Периодот на полураспад на хлорамфеникол може да се продолжи со употреба на парацетамол.

Фенилефрин

Фенилефринот може негативно да дејствува со други симпатомиметици, вазодилатори, алфа- и бета-блокатори и други антихипертензивни (вклучувајќи гуанетидин).

Вазопресорните ефекти на фенилефринот може да се потенцираат со употреба на дигоксин, МАО инхибитори, трициклични антидепресиви, како што се амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин и дексопин, или тетрациклични антидепресиви, како што е мапротилин; антидепресиви како што се фенелзин, изокарбоксилна киселина, ниаламид, транилципромин, моклобемид; лекови за Паркинсонова болест, како што се селегилин, и други како фуразолидон.

Контраиндициран е за пациенти кои во моментот употребуваат или пред две недели престанале да употребуваат инхибитори на моноамино оксидаза.

Педијатриска популација

Фреквенцијата, видот и сериозноста на интеракциите кај деца над 16 години се очекува да се исти како кај возрасните.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Парацетамол

Епидемиолошките истражувања кај бремени жени не покажале штетни дејства од парацетамол кога се земал во препорачани дози, но пациентките треба да го почитуваат советот на нивните лекари во врска со неговата употреба.

Фенилефрин

Податоците за употреба на фенилефрин кај бремени жени се ограничени. Вазоконстрикција на крвните садови во матката и намален крвоток во матката кои се поврзуваат со употреба на фенилефрин може да резултираат со фетална хипоксија. Додека не се добијат повеќе податоци, употребата на фенилефрин кај бремени жени треба да се избегнува.

Доење

Парацетамол

Парацетамолот се екскретира во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина. Достапните објавени податоци не покажуваат контраиндикации за доење.

Фенилефрин

Не постојат достапни податоци за тоа дали фенилефринот се ослободува во мајчиното млеко и не се пријавени ефекти од фенилефринот врз доенчето. Додека не се добијат повеќе податоци, употребата на фенилефрин кај доилки треба да се избегнува.

Плодност



Не постојат докази од предклиничките студии кои укажуваат на ефектите од парацетамол врз машката или женската плодност со негова употреба во клинички релевантни дози. Ефектите од фенилефрин врз машката или женската плодност не се испитани.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се извршени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини. Такви ефекти сè уште не се опишани.

4.8 Несакани дејства

Фреквенцијата на појава на несакани дејства вообичаено се класифицира на следниот начин:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Многу ретки ($< 1/10\,000$)

Непознато (не може да се процени според достапните податоци)

Парацетамол

Систем орган- класа	Фреквенција	Симптоми
Нарушување на крвотокот и лимфниот систем	Ретко	Крвна дискразија, вклучувајќи тромбоцитни нарушувања, агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија, хемолитична анемија, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретко	Алергиски или хиперсензитивни реакции, вклучувајќи кожен осип, уртикарија, анафилакса и бронхоспазам
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретко	Акутен панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	Ретко	Абнормална хепатална функција (покачени хепатални трансаминази), хепатална инсуфициенција, хепатална некроза, жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ретко	Хиперсензитивност, вклучувајќи кожен исип, уртикарија, пруритус, потење, пурпура, ангиоедем
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретко	Интерстицијален нефритис по долготрајна употреба на високи дози на парацетамол Стерилна пиурија (заматена урина)

Пријавени се еритема мултиформе, едем на ларинкс, анафилактичен шок, анемија, промени во црниот дроб и хепатит, ренални промени (сериозно ренално нарушување, хематурија, анурија), гастро-интестинални ефекти и вертиго со непозната фреквенција.

Пријавени се многу ретки случаи на сериозни кожни реакции.



Педијатриска популација

Фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите реакции кај деца над 16 години се очекува да се исти како кај возрасните.

Фенилефрин

Систем орган- класа	Фреквенција	Симптоми
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретко	Алергиски или хиперсензитивни реакции вклучувајќи кожен исип, уртикарија, анафилакса и бронхоспазам
Нарушувања на нервниот систем	Многу ретко	Инсомнија, нервоза, тремор, анксиозност, немир, дезориентација, раздразливост, вртоглавица и главоболка
Срцеви нарушувања	Ретко	Тахикардија, палпитација
Васкуларни нарушувања	Ретко	Зголемен крвен притисок
Гастроинтестинални нарушувања	Често	Анорексија, гадење и повраќање

Педијатриска популација

Фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите реакции кај деца над 16 години се очекува да се исти како кај возрасните.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Постои ризик од труење, особено кај повозрасни лица, мали деца, кај пациенти со болести на црниот дроб, кај случаи на хроничен алкохолизам, кај пациенти со хронична неухранетост. Предозирањето може да биде смртоносно кај овие случаи.

Симптомите обично се појавуваат во првите 24 часа и се состојат од: гадење, повраќање, анорексија, бледило, stomачни болки.

Предозирање кај возрасни или деца со еднакратна доза на парацетамол, предизвикува некроза на клетките на црниот дроб, што најверојатно ќе предизвика целосна и иреверзибилна некроза, а тоа ќе резултира со хепатоцелуларна инсуфициенција, метаболна ацидоза и енцефалопатија, што може да доведе до кома и смрт. 12 до 48 часа по администрацијата на лекот



забележана е зголемена концентрација на хепатални трансаминази (AST, ALT), лактат дехидрогеназа и билирубин, како и зголемени вредности на протромбин. Оштетување на црниот дроб е веројатно кај возрасни кои земале повеќе од препорачаните дози парацетамол (еднократна доза од 10 g и повеќе парацетамол). Еднократна доза од 5 g и повеќе парацетамол може да доведе до оштетување на црниот дроб ако пациентот има ризични фактори (види подолу).

Оштетување на црниот дроб е веројатно кај возрасни кои земале повеќе од препорачаните дози парацетамол. Се смета дека прекумерни количини на токсичен метаболит (обично соодветно детоксифициран од глутатион кога ќе се земат нормални дози парацетамол), иреверзибилно се врзуваат за црнодробното ткиво.

Некои пациенти може да бидат изложени на зголемен ризик од оштетување на црниот дроб од токсичноста со парацетамол.

Ризични фактори се:

Ако:

- a) пациентот е на долготрајна терапија со карбамазепин, фенobarбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, кантарион или други лекови кои индуцираат црнодробни ензими, или
- b) редовно консумира алкохол во количини поголеми од препорачаните, или
- c) веројатно има намалено ниво на глутатион, на пр., нарушување во исхраната, цистична фиброза, инфекција со ХИВ, гладување, кахексија.

Симптоми:

Симптоми на предозирање со парацетамол во првите 24 часа се бледило, гадење, повраќање, анорексија и стомачни болки. Оштетување на црниот дроб може да се забележи 12 до 48 часа по земањето. Може да настанат абнормалности на глукозниот метаболизам и метаболна ацидоза. При тешко труење, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, хеморагија, хипогликемија, церебрален едем и смрт. Може да се развијат акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза која се манифестира со болки во слабината, хематурија и протеинурија, дури и во отсуство на тешко оштетување на црниот дроб. Забележани се срцеви аритмии и панкреатитис. По долготрајна употреба на високи дози парацетамол, може да се развие хипокалемија.

Итен третман

Итна хоспитализација.

Земање примероци од крв за да се испита иницијалната концентрација на парацетамол во плазмата.

Гастрична лаважа.

Интравенозна (или по можност перорална) администрација на антидотот N-ацетилцистеин колку е можно побрзо и пред 10-иот час од предозирањето.

Треба да се имплементира симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ



5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: аналгетици, други аналгетици и антипиретици
АТС код: N02BE51

Механизам на дејство:

Парацетамол

Ин виво, парацетамол има и аналгетска и антипиретска активност, која се смета дека е резултат на инхибиција на циклооксигеназа (COX) во централниот нервен систем. Иако овој механизам е заеднички со нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), парацетамолот нема значајна антиинфламаторна активност ниту го инхибира создавањето на тромбоксаните кои предизвикуваат коагулација. Во антиноцицептивниот ефект на парацетамол можеби се вклучени и дополнителни патишта, како што се серотонергичните десцендентни патишта на болка.

Фенилефрин

Фенилефрин е моќен алфа 1-адренорецепторен антагонист. Неговото дејство на периферните алфа 1 рецептори предизвикува вазоконстрикција, која во назалната мукоза ги намалува едемот и отокот во носот. Кога се дава интравенозно, фенилефринот доследно го зголемува вкупниот периферен отпор (TPR), систолниот (SBP) и дијастолниот (DBP) крвен притисок, додека пулсот се намалува како резултат на рефлексна брадикардија. Хемодинамичните промени кои се резултат на IV администрација на фенилефринот може да се разликуваат во однос на возраста и основниот крвен притисок. Младите нормотензивни лица ќе покажат поголемо намалување на пулсот и помало зголемување на SBP во однос на младите хипертензивни или постарите нормотензивни лица, додека постарите хипертензивни лица покажуваат најмалку истакната рефлексна брадикардија и најистакнато покачување на SBP. Лекот внесен перорално не покажува доследни кардиоваскуларни ефекти при препорачани дози од 10-12.2 mg QID, потребни се перорални дози од 40 до 60 mg за да се изнудат клинички значајни кардиоваскуларни ефекти, како што е зголемен дијастолен крвен притисок и рефлексно забавување на срцевата работа.

Хипертензивни интеракции се појавуваат меѓу симпатомиметични амини, како што е фенилефринот и инхибиторите на моноамино оксидаза. Фенилефринот може да ја намали ефикасноста на бета-блокаторите и антихипертензивните лекови.

5.2. Фармакокинетика

Парацетамол

Апсорпција/Дистрибуција

Апсолутната биорасположливост на перорално администрираниот парацетамол е 75% и е веројатно предмет на "first-pass" метаболизам. Иако зависи од формулацијата, T_{max} обично е помеѓу 30 и 120 минути. Степенот на апсорпција не зависи од формулацијата.

Елиминација



Периодот на полу-живот изнесува приближно 2-2,5 часа.

Биотрансформација

Главните метаболити се глукуронидни и сулфатни конјугати (>80%), кои се излачуваат во урината. Мала количина (<10%) парацетамол се оксидира во црниот дроб со посредство на цитохромот P4502E1 (CYP2E1). Оваа реакција го создава високо реактивниот метаболит N-ацетил-п-бензокинин имин (NAPQI), кој е одговорен за карактеристичната центрилобуларна хепатотоксичност која се поврзува со предозирање со парацетамол.

Фенилефрин

Апсорпција/Дистрибуција

Кога се администрира со интравенозна инфузија, на крајот од инфузијата концентрацијата на 3H-фенилефрин го достигнува својот врв, а потоа со намалувањето на серумската концентрација биекспоненцијално се намалува, со 80% намалување во првите 15 минути, проследено со побавно намалување со просечен период на полу-распад од 2 часа. Кога се зема перорално, фенилефринот се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт со највисока концентрација во серумот меѓу 45 и 75 минути.

Елиминација

По кратката фаза на елиминација, просечниот период на полу-распад е 2,5 часа. Во стабилна состојба, волуменот на дистрибуција е 340 литри, што укажува на складирање во одредени органски делови. Реналната елиминација е само дел од вкупната елиминација на лекот од плазмата.

Биотрансформација

Поради екстензивниот "first-pass" метаболизам, вкупната биорасположливост на фенилефрин е околу 38%, од кои 1% е активен, не-конјугиран изворен фенилефрин.

Фенилефринот ја задржува активноста на назален деконгестив кога се зема перорално, и се дистрибуира низ системскиот крвоток кон васкуларниот систем на назалната мукоза. Кога се зема преку уста како назален деконгестив, фенилефринот обично се дава во интервали од 4-6 часа.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци врз основа на конвенционалните истражувања за фармаколошка безбедност, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност за размножување и развојот, неклиничките податоци не покажале посебни опасности за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Аскорбинска киселина,
Сахароза,
Аспартам (E951),



Арома на лимон (содржи: природни масла на лимон и ароматични супстанции слични на природните, малтодекстрин, манитол (E421), глуконолактон, гума арабика, сорбитол (E420), анхидридна колоидна силика и α -токоферол (E307)),
Натриум сахаринат,
Анхидридна колоидна силика,
Анхидридна лимонска киселина,
Натриум цитрат.

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на употреба

2 години

Реконструиран раствор во топла вода: 1 час.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување.
Нема посебни температурни услови за чување.

6.5 Состав и содржина на пакувањето

Ќесички од ламинирана фолија (алуминиум/хартија) во картонска кутија.

Содржина на едно пакување:
10 еднодозни ќесички

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2018 година

