

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Combocoldrex 500 mg/100 mg/6,1 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje:

<u>Učinkovina</u>	<u>mg/kapsulo</u>
paracetamol	500
gvaifenezin	100
fenilefrinijev klorid	6,1 (kar ustreza 5 mg fenilefrina)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, trda

Kapsula s prosojnim zelenim telesom in neprozornim modrim pokrovčkom, dolga 21 mm, napolnjena s sivo belim praškom brez velikih agregatov in onesnaženja z delci.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno lajšanje simptomov prehlada in gripe, vključno z blagimi do zmernimi bolečinami, glavobolom, zamašenim nosom in vnetim žrelom, mrzlico in povišano telesno temperaturo ter za lajšanje produktivnega kašlja.

Zdravilo Combocoldrex trde kapsule je indicirano za uporabo pri odraslih, starejših in otrocih, starih 16 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, starejši in otroci, stari 16 let in več:

Dve kapsuli na vsakih 4-6 ur, kadar je to potrebno, do največ treh odmerkov v 24 urah.

V katerem koli 24-urnem obdobju ne smete vzeti več kot šest kapsul (3 g paracetamola).

Zdravila Combocoldrex trde kapsule ne smejo jemati odrasli, starejši in otroci, stari 16 let in več, ki tehtajo manj kot 50 kg.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Combocoldrex trde kapsule ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 16 let.

Starejši:

Starejši bolniki, zlasti tisti, ki so šibki ali nepremični, bodo morda potrebovali manjši odmerek ali pogostost odmerjanja.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Bolniki z diagnosticirano okvaro ledvic, se morajo pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom. Pri dajanju paracetamola bolnikom z ledvično odpovedjo je priporočljivo zmanjšati odmerek in povečati najmanjši interval med posameznimi odmerki na vsaj 6 ur (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje jeter:

Bolniki z diagnosticirano okvaro jeter ali Gilbertovim sindromom, se morajo pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom. Zdravilo je treba pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4). Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Največji dnevni odmerek paracetamola ne sme presegati 60 mg/kg/dan (do največ 2 g na dan) v naslednjih primerih, razen če vam zdravnik naroči drugače: (glejte poglavje 4.4)

- dehidracija,
- podhranjenost,
- kronični alkoholizem.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo in se jih ne sme žvečiti.

Priporočenega dnevnega odmerka ali določenega števila odmerkov ne smete prekoračiti zaradi nevarnosti poškodbe jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Zdravljenje je treba prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom, če:

- simptomi vztrajajo več kot 3 dni,
- se simptomi poslabšajo,
- pojavijo se kakršni koli drugi simptomi.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- uporaba pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo ali so v zadnjih dveh tednih prenehali zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaz,
- hipertenzija,
- srčnožilne bolezni,
- hipertiroidizem,
- sladkorna bolezen,
- feokromocitom,
- uporaba pri bolnikih, ki jemljejo triciklične antidepresive, antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali druga antihipertenzivna zdravila (glejte poglavje 4.5),
- uporaba pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja,
- huda okvara jeter,
- nosečnost,

- uporaba pri bolnikih, ki trenutno jemljejo druge simpatomimetike (kot so dekonjestivi, zaviralci apetita in amfetaminu podobni psihostimulansi).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Že obstoječa jetrna bolezen poveča tveganje za poškodbo jeter, povezano z uporabo paracetamola. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter je treba paracetamol dajati previdno. Tveganje za preveliko odmerjanje je večje pri tistih z necirotično alkoholno boleznijo jeter.

To zdravilo je treba dajati še posebno previdno v naslednjih okoliščinah:

- okluzivna bolezen ožilja (npr. Raynaudov fenomen),
- Gilbertov sindrom (družinska nehemolitična zlatenica),
- pomanjkanje glukoza-6-fosfatdehidrogenaze,
- hemolitična anemija,
- pomanjkanje glutathiona,
- dehidracija,
- starejši bolniki,
- zadrževanje urina ali hipertrofija prostate,
- kronični kašelj, astma ali emfizem.

Hepatotoksičnost paracetamola pri terapevtskih odmerkih

Pri bolnikih, ki so jemali paracetamol v odmerkih znotraj terapevtskega območja, so poročali o primerih hepatotoksičnosti, povzročene s paracetamolom, vključno s smrtnimi primeri. O teh primerih so poročali pri bolnikih z enim ali več dejavniki tveganja za hepatotoksičnost, vključno z nizko telesno maso (< 50 kg), okvarjenim delovanjem ledvic in jeter, kroničnim alkoholizmom, sočasnim jemanjem hepatotoksičnih zdravil ter pri akutni in kronični podhranjenosti (nizke rezerve jetrnega glutathiona). Paracetamol je treba bolnikom s temi dejavniki tveganja dajati previdno. Previdnost je priporočljiva tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, in v pogojih, ki lahko povzročajo pomanjkanje glutathiona (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.9).

Odmerke paracetamola je treba pregledati v klinično ustreznih intervalih, bolnike pa spremljati za pojav novih dejavnikov tveganja za hepatotoksičnost, ki lahko zahtevajo prilagoditev odmerka.

Dolgotrajna uporaba katerih koli protibolečinskih zdravil proti glavobolu lahko glavobole poslabša. Če se to zgodi ali obstaja sum, da se je to zgodilo, je treba zdravljenje prekiniti in poiskati zdravniško pomoč. Diagnoza glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil je verjetna pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali zaradi) redne uporabe zdravil proti glavobolu.

Pri bolnikih z astmo, ki so občutljivi na acetilsalicilno kislino je potrebna previdna uporaba, saj so poročali o blagih bronhospazmih, povezanih s paracetamolom (navzkrižna reakcija).

Bolnikom je treba svetovati, da sočasno ne jemljejo drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, zdravil za zdravljenje prehlada, gripe ali kašlja (glejte poglavje 4.5). Zaradi tveganja za ireverzibilne okvare jeter je treba v primeru prevelikega odmerjanja takoj poiskati zdravniško pomoč, tudi če se bolnik počuti dobro (glejte poglavje 4.9).

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

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, sepsa, 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasni uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, zdravil za zdravljenje prehlada, gripe ali kašlja se je treba izogibati.

PARACETAMOL

Hitrost absorpcije paracetamola lahko zveča metoklopramid (in zveča njegovo največjo koncentracijo v plazmi). Ker celotna količina absorbiranega paracetamola ostane nespremenjena, ta interakcija verjetno ne bo klinično pomembna.

Hitrost absorpcije paracetamola lahko zveča domperidon, zmanjša pa jo lahko holestiramin. Holestiramina se ne sme dajati v eni uri po jemanju paracetamola.

Antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov se lahko okrepi ob podaljšanju, redni uporabi paracetamola. S tem se lahko poveča tveganje za krvavitve, čeprav občasni odmerki nimajo pomembnega učinka.

Paracetamol se presnavlja v jetrih, zato lahko vstopa v interakcije z drugimi zdravili, ki sledijo isti presnovni poti, ali pa lahko zavira ali inducira presnovno pot, kar povzroča hepatotoksičnost, zlasti pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9).

V primeru sočasnega zdravljenja s probenecidom je treba odmerek paracetamola zmanjšati, saj probenecid zmanjša očistek paracetamola za 50 %, zato ker preprečuje konjugacijo paracetamola z glukuronsko kislino.

Alkohol lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola, zlasti po prevelikem odmerjanju, med zdravljenjem s tem zdravilom pa se je treba izogibati uživanju alkohola.

Obstajajo omejeni dokazi, da lahko paracetamol vpliva na farmakokinetiko kloramfenikola, vendar je njihova verodostojnost vprašljiva in ni dokazov o klinično pomembni interakciji. Čeprav rutinsko spremljanje ni potrebno, je pomembno upoštevati to potencialno interakcijo, kadar se ti dve zdravili jemljeta sočasno, zlasti pri podhranjenih bolnikih.

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).

GVAIFENEZIN

Gvaifenezin lahko vpliva na diagnostično določanje 5-hidroksiindolacetne kisline in vanililmandljeve kisline v urinu.

FENILEFRINIJEV KLORID

Digoksin in kardiotonični glikozidi. Sočasna uporaba fenilefrina lahko poveča tveganje za nepravilen srčni utrip ali srčni napad.

Zaviralci monoaminooksidaz. Hipertenzivne reakcije se pojavijo med simpatomimetičnimi amini, kot je fenilefrin, in zaviralci monoaminooksidaz. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Simpatomimetični amini. Sočasna uporaba fenilefrina z drugimi simpatomimetičnimi amini lahko poveča tveganje za srčnožilne neželene učinke. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot (npr. ergotamin in metizergid). Sočasna uporaba fenilefrina lahko poveča tveganje za ergotizem.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in drugimi antihipertenzivi (vključno z debrizokinom, gvaretidinom, reserpinom, metildopo). Fenilefrin lahko zmanjša učinkovitost zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in antihipertenzivov. Sočasna uporaba fenilefrina lahko poveča tveganje za hipertenzijo in druge srčnožilne neželene učinke. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin). Sočasna uporaba fenilefrina lahko poveča tveganje za kardiovaskularne neželene učinke. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Combocoldrex trde kapsule je kontraindicirano med nosečnostjo.

Na podlagi izkušenj pri ljudeh fenilefrinjev klorid povzroča kongenitalne malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Pokazalo se je tudi, da bi lahko bil povezan s hipoksijo pri plodu.

Večje število podatkov o uporabi paracetamola pri nosečnicah ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Rezultati epidemioloških študij o nevrorazvoju pri otrocih, ki so bili izpostavljeni paracetamolu v maternici, so nedokončni.

Podatkov o uporabi gvaifenezina pri nosečnicah ni.

Dojenje

Paracetamol in fenilefrin se lahko izločata v materino mleko. Ni znano, ali se gvaifenezin izloča v materino mleko.

Zdravila Combocoldrex trde kapsule se brez posveta z zdravnikom ne sme uporabljati dokler dojite.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Combocoldrex trde kapsule na plodnost pri ljudeh niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Combocoldrex trde kapsule ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki se morajo izogibati vožnji ali upravljanju strojev, če zdravilo pri njih povzroča omotico.

4.8 Neželeni učinki

Učinkovine se pri normalni uporabi običajno dobro prenašajo.

Dogodki iz objavljenih literaturnih izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg, uporabljanega v terapevtskem/odobrenem odmerku, in za katere menijo, da jih je mogoče pripisati paracetamolu, gvaifenezinu in fenilefrinu so prikazani spodaj, v skladu z MedDRa klasifikacijo po organskih sistemih.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

PARACETAMOL

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, pancitopenija, nevtropenija	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema	Anafilaksa in alergijske/preobčutljivostne reakcije	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Bronhospazem pri bolnikih občutljivih na acetilsalicilno kislino in druga nesteroidna protivnetna zdravila	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Okvara jeter	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	Preobčutljivostne reakcije na koži, vključno s kožnimi izpuščaji, pruritusem, potenjem, purpuro, urtikarijo in angioedemom. Poročali so o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij. Toksična epidermalna nekroliza (TEN), dermatitis, ki ga povzročajo zdravila, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)	Zelo redki
Bolezni sečil	Sterilna piurija	Zelo redki

GVAIFENEZIN

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije, angioedem, anafilaktične reakcije	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja (poročajo v povezavi z drugimi simptomi preobčutljivosti)	Redki
Bolezni prebavil	Navzea, bruhanje, nelagodje v trebuhu, diareja	Redki
Bolezni kože in podkožja	Alergijske reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija)	Redki

FENILEFRINIJEV KLORID

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost, urtikarija, alergijski dermatitis	Neznana
Psihiatrične motnje	Nervoza, nespečnost	Neznana
Bolezni živčevja	Glavobol, omotica	Neznana
Očesne bolezni	Midriaza, akutni glavkom zakotja, najverjetneje se pojavi pri tistih z glavkomom zaprtega zakotja	Redki
Srčne bolezni	Zvišan krvni tlak, tahikardija, palpitacije, refleksna bradikardija, srčne aritmije	Redki
Bolezni prebavil	Navzea, bruhanje, driska	Neznana
Bolezni kože in podkožja	Alergijske reakcije, mravljinčenje in hladna koža, izpuščaj	Neznana

Bolezni sečil	Disurija, retencija urina, najverjetneje se pojavita pri bolnikih z obstrukcijo izvodil iz sečnega mehurja, kot je hipertrofija prostate.	Neznana
---------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

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

PARACETAMOL

Obstaja nevarnost zastrupitve, zlasti pri starejših, pri majhnih otrocih, pri bolnikih z boleznimi jeter, v primerih kroničnega alkoholizma in pri bolnikih s kronično podhranjenostjo. Preveliko odmerjanje je v teh primerih lahko smrtno. Simptomi se običajno pojavijo v prvih 24 urah in vključujejo: navzeo, bruhanje, anoreksijo, bledico in bolečine v trebuhu.

Preveliko odmerjanje paracetamola v enkratnem odmerku pri odraslih ali otrocih lahko povzroči popolno in ireverzibilno nekrozo jetrnih celic, kar ima za posledico hepatocelularno insuficienco, metabolično acidozo in encefalopatijo, kar lahko privede do kome in smrti.

Istočasno se pojavijo zvečane vrednosti jetrnih transaminaz (AST, ALT), laktat dehidrogenaze in bilirubina, hkrati z zvečanimi vrednostmi protrombina, ki se lahko pojavijo 12 do 48 ur po uporabi.

Poškodba jeter je verjetna pri bolnikih, ki so vzeli odmerke, večje od priporočenih odmerkov paracetamola. Velja, da se presežne količine toksičnega presnovka (ki ga glutatation običajno razstrupi ob zaužitju običajnih odmerkov paracetamola) ireverzibilno vežejo na jetrno tkivo.

Pri nekaterih bolnikih lahko obstaja povečano tveganje za poškodbo jeter zaradi toksičnosti paracetamola.

Dejavniki tveganja

Če je bolnik:

a) na dolgotrajnem zdravljenju s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali katerimi drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime.

ali

b) Redno užival večje količine etanola, kot je priporočeno.

ali

c) Verjetno razvil pomanjkanje glutatationa, npr. zaradi motenj hranjenja, cistične fibroze, okužbe s HIV, stradanja, kaheksije.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Poškodba jeter lahko postane očitna 12 do 48 ur po zaužitju. Pojavita se lahko neobičajna presnova glukoze in metabolična acidoza. V primeru hude zastrupitve, lahko odpoved jeter

napreduje v encefalopatijo, krvavitve, hipoglikemijo, edem možganov in smrt. Akutna odpoved ledvic z akutno nekrozo tubulov, na katero z veliko verjetnostjo kažejo bolečina v ledjih, hematurija in proteinurija, se lahko pojavi tudi v odsotnosti hude poškodbe jeter. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Ukrepanje

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja paracetamola je nujno takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju zgodnjih simptomov, je treba bolnike nujno napotiti v bolnišnico na takojšnjo zdravniško oskrbo. Simptomi so lahko omejeni na navzeo ali bruhanje in morda ne odražajo resnosti prevelikega odmerjanja ali tveganja za poškodbo organov. Ukrepanje mora biti v skladu z uveljavljenimi nacionalnimi smernicami za zdravljenje.

O zdravljenju z aktivnim ogljem velja razmisliti, če je od zaužitja prevelikega odmerka minila samo ena ura. Plazemsko koncentracijo paracetamola je treba izmeriti štiri ure po zaužitju ali kasneje (zgodnejše koncentracije so nezanesljive). Zdravljenje z N-acetilcisteinom se lahko uporabi do 24 ur po zaužitju paracetamola, vendar je največji učinek zaščite dosežen do osmih ur po zaužitju. Učinkovitost antidota po tem času strmo pada. Če je treba, mora bolnik dobiti N-acetilcistein intravensko v skladu z uveljavljeno shemo odmerjanja. Če bruhanje ni težava, se lahko v odročnih področjih, izven bolnišnice, kot alternativa uporabi peroralni metionin.

GVAIFENEZIN

Simptomi

Zelo veliki odmerki gvaifenezina lahko povzročijo navzeo in bruhanje. Če je gvaifenezin zaužit v presežku, lahko povzroči ledvične kamne.

Ukrepanje

Bruhanje je treba zdraviti z nadomeščanjem tekočin in nadzorom elektrolitov. Ledvične kamne je treba zdraviti v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje urolitiaz.

FENILEFRINIJEV KLORID

Simptomi

Preveliko odmerjanje fenilefrina se verjetno kaže z učinki, ki so podobni tistim, navedenim med neželenimi učinki v poglavju 4.8. Dodatni simptomi lahko vključujejo razdražljivost, nemir, hipertenzijo, refleksno bradikardijo, hiperpireksijo in tremor. V zelo hudih primerih se lahko pojavijo zmedenost, halucinacije, napadi krčev in aritmije. Vendar pa bi bila količina zdravila Combocoldrex trde kapsule, potrebna za nastanek hude toksičnosti zaradi fenilefrina, večja od tiste, ki povzroči jetrno toksičnost zaradi paracetamola.

Ukrepanje

Po potrebi je treba simptome zdraviti v skladu z veljavnimi smernicami. Močno hipertenzijo bo morda treba zdraviti z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, kot je fentolamin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi analgetiki in antipiretiki, anilidi, paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov

Oznaka ATC: N02BE51

Mehanizem delovanja:

PARACETAMOL

Paracetamol je analgetik in antipiretik.

Analgetik:

Mehanizem analgetičnega delovanja ni povsem znan. Paracetamol lahko deluje predvsem preko zaviranja sinteze prostaglandinov v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in v manjšem obsegu preko perifernega delovanja z zaviranjem nastanka impulzov bolečine. Periferno lahko deluje tudi zaradi zaviranja sinteze prostaglandinov ali zaradi zaviranja sinteze ali delovanja drugih snovi, ki senzitivirajo bolečinske receptorje na mehansko ali kemično draženje. Relativno pomanjkanje periferne inhibicije prostaglandinov daje pomembne farmakološke lastnosti, kot je vzdrževanje protektivnih prostaglandinov v prebavilih.

Antipiretik:

Paracetamol verjetno deluje antipiretično preko delovanja na center za regulacijo telesne temperature v hipotalamusu, tako da povzroči periferno vazodilatacijo in posledično poveča pretok krvi skozi kožo, potenje in izgubo toplote. Centralno delovanje verjetno vključuje zaviranje sinteze prostaglandinov v hipotalamusu.

GVAIFENEZIN

Gvaifenezin je dobro poznan ekspektorans. Znano je, da takšni ekspektoransi povečajo volumen izločkov v dihalih in tako olajšajo njihovo odstranitev s ciliarnim gibanjem in kašljem. To spremeni neproduktivni kašelj v kašelj, ki je bolj produktiven in manj pogost.

FENILEFRINIJEV KLORID

Fenilefrin je dobro poznan simpatomimetični amin, ki deluje na alfa adrenergične receptorje dihal in s tem povzroči vazokonstrikcijo. To začasno zmanjša oteklino nosne sluznice in sinusov zaradi vnetja, kar omogoča prosto odvajanje sinusne tekočine iz sinusov.

Poleg zmanjšanja otekline sluznic, fenilefrin zavira tudi nastajanje sluzi, s čimer preprečijo kopičenje tekočine v votlinah, ki bi sicer lahko privedlo do pritiska in bolečine.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki o raztapljanju *in vitro* kažejo profil sproščanja zdravila Combocoldrex trde kapsule, pri čemer se približno 50 % aktivnih snovi sprosti po 5 minutah.

PARACETAMOL

Absorpcija:

Paracetamol se hitro absorbira iz prebavil, največje koncentracije v plazmi pa so dosežene med 10 in 60 minutami po peroralnem odmerjanju.

Porazdelitev:

Paracetamol je razmeroma enakomerno porazdeljen v večini telesnih tekočin in ima spremenljivo vezavo na beljakovine. Vezava na beljakovine v plazmi je pri običajnih terapevtskih koncentracijah zanemarljiva, vendar se z naraščajočimi koncentracijami poveča.

Biotransformacija:

Paracetamol se presnavlja v jetrih po dveh glavnih presnovnih poteh, s tvorbo konjugatov glukuronske kisline in žveplove kisline. Slednja pot se pri odmerkih, večjih od terapevtskih, hitro nasiči. Manjša presnovna pot, ki jo katalizira citokrom P450 (večinoma CYP2E1), povzroči nastanek vmesnega reagenta (N-acetil-p-benzokinonimin), ki ga ob normalnih pogojih uporabe glutation hitro razstrupi in se po konjugaciji s cisteinom in merkapturno kislino izloči z urinom. Obratno pa se pri veliki zastrupitvi količina tega toksičnega metabolita poveča.

Izločanje:

Paracetamol se večinoma izloči z urinom. Devetdeset odstotkov zaužitega odmerka se izloči preko ledvic v 24 urah, v obliki glukuronidnih (60-80 %) in sulfatnih konjugatov (20-30 %). Manj kot 5 % se izloči v obliki nespremenjenega paracetamola. Razpolovni čas izločanja je v razponu od 1 do 4 ure.

V primerih ledvične odpovedi ($GFR \leq 50$ ml/min) se izločanje paracetamola nekoliko upočasni, razpolovni čas izločanja pa je od 2 do 5,3 ure. Pri glukuronidnih in sulfatnih konjugatih je pri osebah s hudo ledvično okvaro hitrost izločanja 3-krat počasnejša kot pri zdravih osebah.

GVAIFENEZIN

Absorpcija:

Gvaifenezin se po peroralnem odmerjanju absorbira iz prebavil.

Presnova in izločanje:

Gvaifenezin se v jetrih hitro oksidira v β -(2 metiloksifenoksi) mlečno kislino, ki se izloči z urinom.

FENILEFRINIJEV KLORID

Absorpcija:

Fenilefrinijev klorid se neenakomerno absorbira iz prebavil. Največje plazemske koncentracije so dosežene v 2 urah.

Presnova:

Fenilefrin se presnovi z monoaminooksidazami v črevesju in jetrih (presnova prvega prehoda). Zato ima peroralno zaužit fenilefrin zmanjšano biološko uporabnost.

Izločanje:

Fenilefrin se v obliki sulfatnih konjugatov skoraj v celoti izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Combocoldrex trde kapsule ima dobro uveljavljen varnostni profil. Konvencionalne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov za oceno toksičnosti za razmnoževanje in razvoj, niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koruzni škrob
Premreženi natrijev karmelozat
Natrijev lavrilsulfat
Magnezijev stearat
Smukec

Želatinska kapsula:

Želatina
Natrijev lavrilsulfat
Kinolinsko rumeno (E 104)
Indigotin (E 132)
Eritrozin (E 127)
Titanov dioksid (E 171)
Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranj po 8, 16, 24 in 32 kapsul so na voljo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Za otroke varen PVC pretisni omot pokrit s papirjem/aluminijasto folijo, ki vsebuje želatinske kapsule z zelenim telesom in modrim pokrovčkom, napolnjene s sivo belim praškom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02881/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.12.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.10.2022