

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kombinovani prašak HF, 400 mg/50 mg, oralni prašak

INN: paracetamol/ kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica oralnog praška sadrži 400 mg paracetamola i 50 mg kofeina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: glukoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Prašak bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kombinovani prašak HF je blagi analgetik i antipiretik.

Preporučuje se za lečenje blagih do umerenih bolova kao što su glavobolja uključujući migrenu, bol u leđima, zubobolja, neuralgija, reumatski bolovi, dismenoreja, bol u grlu, kao i febrilnih stanja kod prehlade i gripa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije) i deca od 16 godina i starija:

1 do 2 kesice praška do 4 puta dnevno, sa dosta tečnosti. Ne prekoračiti 8 kesica u toku 24 sata. Interval između uzimanja leka ne treba da bude manji od 4 sata.

Deca uzrasta 12 – 15 godina:

1 kesica praška do 4 puta dnevno, sa dosta tečnosti. Ne prekoračiti 4 kesice u toku 24 sata. Interval između uzimanja leka ne treba da bude manji od 4 sata.

Deca mlađa od 12 godina:

Ne preporučuje se upotreba leka kod dece ove uzrasne grupe.

Lek se ne sme primenjivati duže od 3 dana bez nadzora lekara.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na paracetamol, kofein ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijentima treba savetovati da se ne sme se prekoračiti preporučena doza i da se obrate lekaru ukoliko se simptomi ne povuku, najkasnije nakon 3 dana.

Dugotrajna upotreba, osim pod lekarskim nadzorom, može biti štetna. Generalno, lekove koji sadrže paracetamol treba uzimati samo nekoliko dana bez saveta lekara ili stomatologa i ne u velikim dozama.

Lek Kombinovani prašak HF ne treba primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol. Ukoliko se lek Kombinovani prašak HF primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol, može doći do predoziranja. Predoziranje paracetamolom može izazvati oštećenje funkcije jetre koja u krajnjem ishodu može zahtevati transplantaciju jetre ili dovesti do fatalnog ishoda.

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre postoji povećan rizik od oštećenja jetre uzrokovanog paracetamolom. Pacijentima sa oštećenjima jetre ili bubrega treba savetovati da moraju da se obrate lekaru pre uzimanja paracetamola.

Slučajevi hepatotoksičnosti izazvane paracetamolom, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su kod pacijenata koji su uzimali paracetamol u dozama unutar terapijskog raspona. Ti su slučajevi prijavljeni kod pacijenata sa jednim ili više faktora rizika za hepatotoksičnost, uključujući malu telesnu težinu (<50 kg), oštećenje bubrega i jetre, hronični alkoholizam, istovremeni unos hepatotoksičnih lekova, sepsu i akutnu i hroničnu pothranjenost (niske rezerve glutaciona u jetri). Paracetamol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa ovim faktorima rizika.

Oprez je potreban kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji indukuju hepatične enzime, kao i u stanjima u kojima je smanjena količina glutaciona. U slučajevima u kojima je smanjena količina glutaciona (kao što je sepsa), primena paracetamola može povećati rizik od nastanka metaboličke acidoze (videti odeljak 4.9).

Tokom upotrebe ovog leka treba izbegavati preterano konzumiranje napitaka koji sadrže kofein.

Savetuje se oprez ako se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa velikim anjonskim gapom (eng. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, sepsom, neuhranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući merenje 5-oksoprolina u urinu.

Doze paracetamola treba podešavati u klinički potrebnim intervalima, zbog eventualne pojave novih faktora rizika za hepatotoksičnost.

Ovaj lek sadrži glukozu. Pacijenti sa retkom glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Paracetamol

Paracetamol može produžiti poluvreme eliminacije hloramfenikola.

Metoklopramid ili domperidon mogu povećati brzinu resorpcije paracetamola, dok holestiramin može smanjiti njegovu resorpciju. Oralni kontraceptivi mogu povećati brzinu klirensa paracetamola.

Antikoagulantno dejstvo varfarina i drugih kumarinskih derivata može biti pojačano produženom redovnom upotrebom paracetamola, dovodeći do povećanog rizika od krvarenja, dok povremeno uzimanje leka nema značajnog uticaja.

Treba biti oprezan kada se paracetamol koristi istovremeno sa flukloksacilinom, jer je istovremeni unos povezan sa metaboličkom acidozom sa velikim anjonskim gapom, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Kofein

Kofein može povećati eliminaciju litijuma, iz tog razloga se istovremena primena ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Paracetamol

Obimni podaci koji se tiču bezbednosti primene paracetamola u trudnoći ne ukazuju na to da paracetamol izaziva malformacije niti ima toksičan uticaj na fetus ili novorođenče. Epidemiološki podaci o neurološkom razvoju kod dece koja su *in utero* bila izložena paracetamolu su neubedljivi.

Ukoliko je to klinički neophodno, paracetamol se može koristiti tokom trudnoće, ali trebalo bi primenjivati najmanju dozu sa kojom se postiže efikasnost, u što kraćem vremenskom periodu i sa što manjom frekvencijom uzimanja leka.

Kofein

Lekovi koji sadrže kombinaciju paracetamola i kofeina se ne preporučuju u periodu trudnoće zbog mogućeg povećanog rizika od smanjene telesne mase novorođenčeta i spontanog pobačaja, povezanog sa unosom kofeina.

Dojenje

Paracetamol i kofein se izlučuju u majčino mleko.

Ne preporučuje se upotreba leka Kombinovani prašak HF tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Kombinovani prašak HF nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10.000$) i ona čija učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Događaju prijavljeni na osnovu opsežnog post-marketinškog iskustva pri primeni terapijskih/naznačenih doza prikazani su u tabeli ispod po klasama sistema organa i učestalosti.

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Paracetamol		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaksa, kožne reakcije preosetljivosti, angioedem, Stivens Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, teške kožne	Veoma retko

	reakcije	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Bronhospazam –kod pacijenata koji su preosetljivi na acetilsalicilnu kiselinu i druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL)	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Disfunkcija jetre	Veoma retko
Kofein		
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Nervoza	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Nepoznato
Psijatrijski poremećaji	Insomnija Nemir Anksioznost i iritabilnost	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Gastrointestinalne tegobe	Nepoznato

Kada se preporučena doza paracetamola i kofeina kombinuje sa unosom kofeina hranom, rezultujuća veća doza kofeina može povećati potencijal za neželjena dejstva povezana sa kofeinom kao što su nesanica, nemir, anksioznost, razdražljivost, glavobolje, gastrointestinalne smetnje i palpitacije.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Paracetamol

Predoziranje paracetamolom može uzrokovati insuficijenciju jetre što može dovesti do transplantacije jetre ili smrti. Primećen je akutni pankreatitis, obično sa disfunkcijom jetre i toksičnošću jetre. Postoji rizik od trovanja paracetamolom, posebno kod starijih osoba, male dece, pacijenata sa bolestima jetre, slučajeva hroničnog alkoholizma i kod pacijenata sa hroničnom pothranjenošću. Predoziranje može biti fatalno u tim slučajevima.

Simptomi se generalno pojavljuju unutar prva 24 sata i mogu uključivati: mučninu, povraćanje, anoreksiju, bledilo i bolove u trbuhu ili pacijenti mogu biti asimptomatski.

Predoziranje jednokratno primenjenim paracetamolom kod odraslih ili dece može uzrokovati nekrozu ćelija jetre koja će verovatno izazvati potpunu i nepovratnu nekrozu, što će rezultirati hepatocelularnom insuficijencijom, metaboličkom acidozom i encefalopatijom koje mogu dovesti do kome i smrti. Istovremeno se opažaju povećane vrednosti enzima jetre - transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina zajedno sa povećanim vrednostima protrombina koje se mogu pojaviti 12 do 48 sati nakon primene.

Veća je verovatnoća oštećenja jetre kod odraslih koji su uzeli više od preporučenih količina paracetamola. Smatra se da se prekomerne količine toksičnog metabolita (obično adekvatno neutralisanog glutationom kada se unese normalna doza paracetamola) nepovratno vežu za tkivo jetre.

Faktori rizika

Ukoliko pacijent

- a) Uzima dugotrajnu terapiju karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, kantarionom ili drugim lekovima koji indukuju enzime jetre.
ili
- b) Redovno konzumira veće količine alkohola.
ili
- c) Ima stanje smanjene količine glutationa npr. kod poremećaja ishrane, cistične fibroze, HIV infekcije, pri gladovanju, ako je kahektičan.

Terapija

Hitan transfer u bolnicu.

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

Treba razmotriti primenu aktivnog uglja ako je >150 mg/kg paracetamola uzeto unutar 1 sata.

Terapiju N-acetilcisteinom (NAC) treba primeniti što je pre moguće u skladu sa nacionalnim smernicama za lečenje.

Potrebno je sprovesti simptomatsko lečenje.

Kofein

Predoziiranje kofeinom može uzrokovati bol u epigastrijumu, povraćanje, pojačanu diurezu, tahikardiju ili srčanu aritmiju i stimulaciju CNS-a (insomniju, nemir, uzbuđenje, uznemirenost, nervozu, tremor i konvulzije).

Mora se naglasiti da je u slučaju pojave klinički značajnih simptoma predoziranja kofeinom nakon primene ovog leka, uneta količina povezana sa teškim toksičnim efektom paracetamola na jetru.

Nema specifičnog antidota, ali treba primeniti opšte suportivne mere (npr. hidratacija i održavanje vitalnih znakova, i antagoniste beta adrenergičkih receptora za reverziju kardiotoksičnih efekata).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali analgetici i antipiretici; anilidi; paracetamol, kofein

ATC šifra: N02BE51

Paracetamol i kofein predstavljaju dobro poznatu analgetsku kombinaciju aktivnih supstanci.

Paracetamol je antipiretik i analgetik. Smatra se da mehanizam dejstva paracetamola uključuje inhibiciju sinteze prostaglandina, i to primarno u CNS-u. Odsustvo periferne inhibicije prostaglandina pruža značajne farmakološke karakteristike leka kao što je održavanje protektivne funkcije prostaglandina u gastrointestinalnom traktu. Zbog toga je paracetamol posebno preporučljiv kod pacijenata kod kojih bi zbog već postojećih oboljenja ili konkomitantne terapije, periferna inhibicija prostaglandina bila nepoželjna (npr. pacijenti koji su imali krvarenja u gastrointestinalnom traktu ili starije osobe). Klinički podaci su pokazali da kombinacija paracetamola i kofeina ima bolju efikasnost od paracetamola.

Lek nije efikasan u smanjenju inflamacije, s obzirom na to da paracetamol nema klinički značajnih antiinflamatornih osobina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Paracetamol se brzo i gotovo potpuno resorbuje iz želudačno-crevnog trakta. Ravnomerno se distribuira u svim telesnim tečnostima, i pokazuje varijabilno vezivanje za proteine plazme. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 0,5 do 2 sata. Metaboliše se u jetri i izlučuje se urinom, uglavnom u obliku konjugata glukuronida i sulfata - manje od 5% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije je 1 do 4 sata. Vezivanje za proteine plazme je minimalno u terapijskim koncentracijama.

Kofein se brzo resorbuje nakon oralne primene. Maksimalna koncentracija kofeina u plazmi se postiže obično u rasponu od 15 do 120 minuta.

Postoji linearna veza između unete doze i maksimalne koncentracije za oralne doze u rasponu od 1 do 10 mg/kg. Skoro potpuno se metaboliše u jetri oksidacijom i demetilacijom do različitih derivata ksantina koji se izlučuju urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti ovih aktivnih supstanci u literaturi nisu pokazali nikakve relevantne i ubedljive nalaze značajne za preporučeno doziranje i primenu leka, a koji nisu već ranije pomenuti u Sažetku karakteristika leka.

Konvencionalne studije za evaluaciju reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola, u skladu sa trenutno prihvaćenim standardima, nisu dostupne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glukoza, monohidrat

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 10 x (400mg/50mg):

Unutrašnje pakovanje je kesica od papir/polietilena koja sadrži 850 mg oralnog praška.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kesica i Uputstvo za lek.

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 200 x (400mg/50mg):

Unutrašnje pakovanje je kesica od papir/polietilena koja sadrži 850 mg oralnog praška.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 200 kesica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 10 x (400mg/50mg): 515-01-01185-22-001

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 200 x (400mg/50mg): 515-01-01188-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 10 x (400mg/50mg): 21.09.2001.

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 200 x (400mg/50mg): 04.12.1996.

Datum poslednje obnove dozvole:

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 10 x (400mg/50mg): 06.04.2023.

Kombinovani prašak HF, oralni prašak, 200 x (400mg/50mg): 06.04.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2023.