128/2022/02

Pulvis combinatus
(Pulv. combinat.)

Antipyreticum. Analgeticum.

ATC besorolás: egyéb fájdalom és lázcsillapítók – acetilszalicilsav, kombinációk N02BA51.

Javallat

Erős vagy egyéb kezelésre nem reagáló fájdalmak és láz csillapítására, amennyiben más terápiás beavatkozás ellenjavallt.

Rp.

Coffeini

centigrammata quinque (g 0,05)

Metamizoli natrici monohydrici

Acidi acetylsalicylici

aa centigrammata triginta quinque (aa g 0,35)

Silicae colloidalis anhydricae

centigrammata quinque (g 0,05)

M. f. pulvis.

Dentur tales doses No decem (X) ad capsulas ceratas.

D.S.: Szükség esetén 1 port étkezés után bevenni, naponta legfeljebb 3-szor, legalább 6 órás időközönként.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Hatóanyagok

Coffeinum: *psychostimulans.*

Metamizolum natricum monohydricum: *erős analgetikus, antipyretikus vegyület, gyulladáscsökkentő hatása mérsékelt. Láz-, és fájdalomcsillapító hatását valószínűleg a központi idegrendszerben a prosztaglandin szintézis gátlásával fejti ki.*

Acidum acetylsalicylicum: *fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító. Gátolja a thrombocyta aggregációt.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel, koffein, szalicilát- és pirazolon-származékokkal, valamint analgetikumokkal és antirheumatikumokkal szembeni ismert túlérzékenység. Ún. analgetikus asztma szindróma. Granulocytopenia (<1500/mm^3), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis. Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége. Anaemia, haemophylia, haemorrhagiás megbetegedések, ulcus pepticus, oesophagus reflux, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány. Acut intermittáló hepaticus porphyria. Súlyos máj-, vese- és szívbetegségek. Terhesség első és harmadik trimesztere. Szoptatás időszaka. 15 év alatti életkor.

Figyelmeztetés

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

A gyógyszert a szükséges legrövidebb ideig és legkisebb adagban kell alkalmazni. Amennyiben a tünetek 3 napon belül nem enyhülnek vagy éppen súlyosbodnak, orvoshoz kell fordulni.

Terhesség második harmadában alkalmazása nem ajánlott, csak egyéb terápiás alternatíva hiányában adható. A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő. 15 és 18 év közötti életkorban alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Acetilszalicilsav

A szalicilát érzékenység örökletes lehet. Óvatosan alkalmazandó dyspepsia hajlam vagy gyomornyálkahártya laesiók, továbbá vese és májfunkció elégtelenségben, nem kontrollált hypertensiónál. Az anyatejbe átjutó acetilszalicilsav a szoptatott csecsemőben toxikus tüneteket okozhat (thrombocytafunctio-zavar, vérzés).

Metamizol

A metamizol alkalmazása során felléphetnek ritka, de életveszélyes és esetleg halálos kimenetelű mellékhatások (agranulocytosis, anafilaxiás sokk, súlyos bőrreakciók).

A metamizol által kiváltott agranulocytosis nem dózisfüggő és a gyógyszer alkalmazása során bármikor jelentkezhet. A gyógyszer tartós alkalmazása az agranulocytosis veszélye miatt csak a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett történhet. A normál értékektől eltérő vérkép esetén a gyógyszer alkalmazását kerülni kell, illetve az alkalmazás csak orvosi felügyelet mellett, a vérkép rendszeres ellenőrzésével történhet.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy amennyiben hematológiai rendellenességre (pl. agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia vagy pancytopenia) utaló tünetek alakulnak ki (a tüneteket lásd a *Mellékhatás* pontban), a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyniuk, és azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Ilyen esetben a vérképet a normális értékek visszaállásáig rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegek figyelmét fel kell hívni a metamizol okozta enyhébb vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás/anafilactoid reakciók kialakulásának lehetőségére, azok figyelmeztető jeleire (lásd *Mellékhatás* pont), és arra, hogy megjelenésük esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. A következő betegek az anafilaxiás reakció szempontjából különösen veszélyeztetettek:

- Asthma bronchialében szenvedő betegek különösen az ezzel együttesen megjelenő rhinosinusitis polyposa esetén;
- Analgeticum-asthma szindróma, illetve csalánkiütéses/angioedemás típusú analgeticum-intolerancia fennállása esetén;
- Krónikus urticariában szenvedő betegek esetén;
- Alkohol intolerancia esetén;
- Színezőanyagokkal (pl. tartrazin) vagy konzerválószerekkel (pl. benzoátok) szembeni intolerancia esetén.

Az anafilactoid reakciók fokozott kockázatának kitett betegeknél a gyógyszer csak a lehetséges kockázatok és a várható előnyök gondos mérlegelését követően alkalmazható. Ha a készítményt ilyen esetekben alkalmazzák, a betegeket szoros orvosi ellenőrzés alatt kell tartani, és a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Az anafilaxiás sokk kockázata miatt fokozott elővigyázatossággal kell eljárni asthmás vagy atopiás betegek esetében.

Metamizol-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókról (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) és potenciálisan életveszélyes vagy halálos, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről (lásd *Mellékhatás* pont). Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és

a későbbiekben sem szabad újrakezdeni. A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket, különösen a kezelés első heteiben, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. Májkárosodásra utaló tünetek esetén a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót. A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegeknél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Az egyes, izolált esetekben előforduló súlyos hipotenzív reakciók elkerülése érdekében magas láz esetén és eredendően alacsony vérnyomás, keringési instabilitás, kezdődő keringési elégtelenség, folyadékvesztés vagy dehidráció esetén a gyógyszer csak gondos mérlegelést követően, a beteg állapotának szoros monitorozása mellett, és adott esetben a keringés stabilizálását követően alkalmazható. Súlyos coronaria betegség vagy az agyat ellátó vérerek szűkülete esetén csak a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett alkalmazható.

Vese-, illetve májfunkció-zavarban szenvedő betegeknél a gyógyszer csak a kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, továbbá megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható. Mivel máj- vagy vesekárosodás esetén az elimináció sebessége csökkent, a nagy adagok többszöri alkalmazását kerülni kell. Ha csak rövid ideg alkalmazzák a gyógyszert, nincs szükség az adag csökkentésére. Időseknél, legyengült betegeknél, és csökkent kreatinin clearance-ű betegeknél az adagot csökkenteni kell, mivel a metamizol bomlástermékeinek eliminációja meghosszabbodhat.

A készítmény alkalmazása idején alkoholtartalmú ital fogyasztása kerülendő.

Koffein

Koffein tartalma miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható magas vérnyomás, szívbetegség és hyperthyreosis esetén, továbbá időseknél és leromlott állapotú egyéneknél. A készítmény esti bevétele zavarhatja az elalvást. A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni egyéb koffein-tartalmú italok fogyasztását is (kávé, tea, energiaitalok), mert túladagolás következhet be.

Kölcsönhatás

Acetilszalicilsav

Az alkohol fokozza a GI mellékhatásokat. Dipyridamol, metoclopramid, metoprolol növeli a plasma szalicilát csúcskoncentrációt. Corticosteroidok csökkentik a szérum szalicilát koncentrációt és növelik a GI vérzések, valamint az ulceráció kockázatát. Az acetilszalicilsav fokozza az antikoagulánsok, trombolitikumok, egyéb vérlemezke-aggregációt, haemostasist gátló szerek, továbbá a sulfonylurea hypoglycaemiás gyógyszerek, a methotrexat, a phenytoin és a valproinsav hatását, míg a probenicid és a szulfinpirazon hatása csökken. Úgyszintén csökkenti az indometacin és a piroxicam plasma koncentrációját. Más gyógyszerek és magasabb dózisú acetilszalicilsav együttes alkalmazásának kockázatai: a vesekiválasztás csökkenése következtében megnőhet az együtt adott digoxin plazmakoncentrációja. Lítium és barbiturátok együttadása következtében emelkedhet a lítium és barbiturátok koncentrációja. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott diuretikumok esetén csökkenhet a glomeruláris filtráció a csökkent prosztaglandin-termelés következtében. Kortikoszteroid-kezelés alatt csökkenhet a vér szalicilát-szintje, és nő az esélye a szalicilát-túladagolásnak, amennyiben a kortikoszteroid-kezelés befejeződik. Magas dózisú acetilszalicilsav-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-inhibitorok) hatására csökkenhet a glomeruláris filtráció, továbbá csökkenhet a készítmények vérnyomáscsökkentő hatása. Egyidejűleg adott valproinsav toxicitása növekedhet a fehérje-kötőhelyekről történő leszorítása miatt.

Metamizol

Metamizol és klórpromazin egyidejű alkalmazása során súlyos hypothermia alakulhat ki. Amennyiben a metamizolt metotrexát mellett alkalmazzák, megnövekedhet a metotrexát hematotoxicitása, különösen idős betegeknél, ezért ezt a gyógyszerkombinációt kerülni kell. A metamizol csökkentheti az együttesen

alkalmazott acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt gátló hatását, ezért ez a kombináció óvatossággal alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az acetilszalicilsavat kis adagban, kardioprotektív céllal szedik.

A pirazolonok osztályába tartozó vegyületek ismerten kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal, kaptoprillal, lítiummal és triamterénnel, valamint befolyásolhatják a vérnyomáscsökkentők és a vizelethajtók hatásosságát. Nem ismert, hogy a metamizol milyen mértékben idéz elő ilyen kölcsönhatásokat.

Jelentések szerint a metamizolt alkalmazó betegeknél a metamizol befolyásolta a Trinder/Trinderhez hasonló reakciókon alapuló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (pl. kreatinin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- vagy húgysav-szérumkoncentráció meghatározása). A metamizol erősítheti az alkohol hatását.

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója: A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti klinikai hatásosságukat. Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Koffein

A koffein fokozza a szalicilátok és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők felszívódását. Dózisfüggően ellensúlyozza a benzodiazepinek okozta álmosságot és szellemi lassúságot. A koffein vérszintjét növelik a CYP1A2 inhibitorok, a cimetidin, az orális kontraceptívumok (etinilösztradiol), a ciprofloxacin, az enoxacin, a verapamil, a diszulfirám és a mexiletin (az eliminációját, illetve a clearance-ét gátolják). A koffein igen magas adagban csökkenti a teofillin metabolizmusát, fokozza annak hatását. Egyes izomrelaxánsok (idrocilamid) gátolják a koffein biotranszformációját, e két szer együttes adása tilos. A koffein növeli a májon át metabolizálódó szerek vérszintjét. A koffein hatását növeli a diszulfiram, az etinilösztradiol. A nikotin fokozza a koffein clearance-ét.

Mellékhatás

Acetilszalicilsav

Nagy dózisban tachycardia, szívműködési zavarok esetén extrasystole alakulhat ki. A gyomor-bélnyálkahártyát irritálhatja, erosio, vérzés, fekély, perforáció, hányinger, hasmenés jelentkezhet. Ritkán asthmásoknál, krónikus urticariában szenvedőknél vagy krónikus rhinitises betegeknél különböző allergiás reakciókat és analgetikus asztma szindrómát provokálhat, szédülés, fülzúgás jelentkezhet. Gyermekkorban vírusos infekcióban szenvedőknél (nagyon ritkán) Reye-szindrómát okozhat.

Metamizol

Ritkán súlyos, életveszélyes, és esetenként halálos kimenetelű idiosynchrasiás reakciók, mint agranulocytosis, leukocytopenia, aplasticus anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, haemolytikus anaemia, valamint súlyos allergiás bőr és nyálkahártyareakciók, többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy Lyell-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), illetve enyhe vagy súlyos tünetekkel járó anafilaxiás reakció alakulhat ki, akár többszöri szövődménymentes alkalmazás után is. A fenti mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

Az agranulocytosis tünetei: láz, hidegrázás, torokfájás, nyelési nehézség, száj-, orr-, garatüregi, valamint genitális és végbélkörnyéki gyulladások. Antibiotikum kezelésben részesülő betegek esetén minimálisak lehetnek az agranulocytosisra jellemző tipikus tünetek.

A thrombocytopenia tünetei: fokozott vérzéshajlam és/vagy pontszerű bőr- és nyálkahártyavérzések.

A pancytopenia figyelmeztető tünetei: pl. általános rossz közérzet, fertőzés, szűnni nem akaró láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság.

Az anafilaxiás sokk figyelmeztető tünetei: hideg verítékezés, vérnyomásesés, szédülés, gyengeség, hányinger, bőrelszíneződés és fulladás. Ehhez társulhat még arcduzzanat, viszketés, szívtáji szorítás, heves szívdobogás és a végtagok hidegérzete.

Az anafilaxiás reakciók tipikusan bőr, illetve nyálkahártya tünetek (viszketés, égő érzés, kipirosodás, csalánkiütés és duzzanat), nehézlégzés és ritkán emésztőrendszeri panaszok formájában jelentkeznek. Az enyhébb reakciók súlyosabb formát is ölthetnek, generalizált csalánkiütéssel, súlyos angioödémával (beleértve a gégeödémát), súlyos bronchospasmussal, cardialis arrhythmiával, vérnyomáseséssel (melyet vérnyomásemelkedés előz meg) és keringési sokkal.

Analgetikus asztma szindrómában szenvedő betegeknél az intolerancia reakciók tipikusan asztmás rohamok formájában jelentkeznek.

A *súlyos allergiás bőr- és nyálkahártyareakciók* tünetei pl. a vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orron, a nemi szerveken vagy a szemen, melyek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), illetve a kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Nagyon ritkán – különösen ha az anamnézisben korábbi vesebetegség szerepel – akut veseelégtelenség léphet fel, néhány esetben oliguriával, anuriával, proteinuriával. Egyedi esetekben akut interstitialis nephritis alakulhat ki.

A metamizol alkalmazását követően esetenként átmeneti hipotenzív reakció és gastrointestinalis tünetek fordulhatnak elő.

Nem ismert gyakorisággal kialakulhat gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitist, sárgaságot és emelkedett májenzimszinteket.

Koffein

A készítmény alkalmazása során álmatlanság, nyugtalanság, tremor, tachycardia, arrhythmia, palpitatio, fejfájás, szédülés, hányinger, hányás alakulhat ki.