

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ДИСТЕМ 380 mg/300 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 380 mg метокарбамол и 300 mg парацетамол.

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Округли, биконвексни бели таблети со разделна црта од едната страна.

Разделната црта служи за олесното кршење и полесно проголтување, а не за поделба на таблетата на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Краткотраен, симптоматски третман на болни мускулни грчеви поврзани со акутни мускулоскелетни нарушувања.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Третманот со метокарбамол треба да биде што е можно пократок. Веднаш по исчезнување на болката, употребата треба да биде прекината.

Возрасни: 2 таблети на секои 4-6 часа (четири до шест пати дневно), во зависност од тежината на симптомите. Максималната доза од 12 таблети во рок од 24 часа не треба да се надмине.

Пациенти со бубрежни нарушувања

Кај пациенти со бубрежни нарушувања дозата треба да се редуцира во зависност од стапката на гломеруларната филтрација, според следната табела:



9

ГЛОМЕРУЛАРНА ФИЛТРАЦИЈА	ДОЗА
10-50 mL/мин	1 таблета на секои 6 часа
<10 mL/мин	1 таблета на секои 8 часа

Пациенти со хепатални нарушувања

Во случај на хепатално нарушување дозата од 2 g парацетамол/24 часа не треба да биде надмината (максимум 6 таблети/ден поделени во 3-6 дози) (видете во делот 4.4)

Бидејќи полуживотот на елиминација на метокарбамол може да биде повисок кај овие пациенти, може да бидат потребни подолги интервали помеѓу дозите.

Постари пациенти

Кај постари пациенти забележано е зголемување на полуживотот на елиминација на метокарбамол, што е половина од дозата на парацетамол доволна за да се добие терапевтски одговор. Затоа, се препорачува да се намали дозата на 1 таблета на секои 4 часа или 2 таблети на секои 8 часа.

Начин на употреба:

Таблетите се голтаат со малку вода.

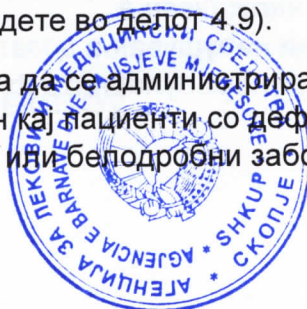
4.3. Контраиндикации

- Позната хиперсензитивност на активните супстанции (метокарбамол, парацетамол) или на некои од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- Кома или прекоматозна состојба.
- Оштетување на мозокот
- Историја на напади или епилепсија
- Myasthenia gravis.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба

Истовремената употреба на повеќе од еден медицински производ што содржи парацетамол може да доведе до интоксикација (видете во делот 4.9). Пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од интоксикација поради истовремена употреба на повеќе од еден медицински производ кој содржи парацетамол. Токсичност поради парацетамол може да се појави поради единечно предозирање или поради акумулација по повторено внесување високи дози на парацетамол (видете во делот 4.9).

Овој медицински производ треба да се администрира со претпазливост, избегнувајќи продолжен третман кај пациенти со дефицит на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа, анемија, срцеви или белодробни заболувања.



Употребата кај пациенти кои редовно конзумираат алкохол (три или повеќе алкохолни пијалоци дневно) може да предизвика оштетување на црниот дроб. Хроничните алкохоличари не треба да земаат повеќе од 2 g парацетамол дневно (максимум 5 таблети дневно). За време на третманот со парацетамол не треба да се зема алкохол.

Кај астматичарите чувствителни на ацетилсалицилна киселина се препорачува претпазливост, бидејќи е пријавен благ бронхоспазам по внесување на парацетамол (вкрстена реакција) (видете во делот 4.8); иако ова е пријавено само кај мал број од овие пациенти, може да доведе до тешки реакции, особено по земање на високи дози.

Се препорачува претпазливост ако парацетамол се администрира истовремено со флуклоксацилин поради зголемен ризик од метаболна ацидоза (HAGMA) со висок анјонски јаз, особено кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, сепса, неухранетост и други извори на дефицит на глутатион (на пример, хроничен алкохолизам), како и оние кои користат максимални дневни дози на парацетамол. Се препорачува внимателен мониторинг, вклучително и мерење на уринарниот 5-оксопролин.

Посебни популации:

Бубрежно и хепатално нарушување.

Лекот треба да се зема внимателно кај пациенти со бубрежно или хепатално нарушување.

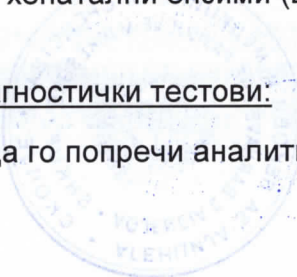
Кај пациенти со хепатална или бубрежна инсуфициенција, метокарбамолот треба да се зема со претпазливост, избегнувајќи долготраен третман.

Пациентите со бубрежно нарушување треба да го прашаат својот лекар или фармацевт пред да го земат овој лек бидејќи може да биде потребно прилагодување на дозата (видете во делот 4.2). Во случаи на тешко бубрежно нарушување, повремена употреба на парацетамол е прифатлива, но продолжената администрација на високи дози може да го зголеми ризикот од хепатални и бубрежни несакани ефекти.

Се препорачува претпазливост при администрација на парацетамол кај пациенти со благо до умерено нарушување на црниот дроб (вклучувајќи Гилберт-ов синдром), тешко хепатално нарушување (Child-Pugh > 9), акутен хепатитис, недостаток на глутатион, дехидратација, хронична неухранетост и историја на злоупотреба на алкохол (видете во делот 4.2) и истовремен третман со индуктори на хепатални ензими (видете во делот 4.5).

Интерференции при дијагностички тестови:

Парацетамолот може да го попречи аналитичкото определување на урична киселина и глукоза.



Метокарбамолот може да предизвика интерференција во бојата на некои аналитички тестови како што е 5-хидроксииндолоцетна киселина (5-HIAA) со користење на нитрозоафтол реагенс и определување на уринарна ванилиманделична киселина (VMA), користејќи го методот Гитлоу. Кај некои пациенти пријавено е промена на бојата на примероците на урина за време на складирањето, при што стануваат кафеави, црни, сини или зелени.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Метокарбамол:

Метокарбамолот може да ги зголеми ефектите на другите депресори на централниот нервен систем и стимулантите, вклучувајќи алкохол, барбитурати, анестетици и супресори на апетит.

Метокарбамолот може да ги потенцира ефектите на антихолинергиците, како атропин, и некои психотропни лекови.

Метокарбамолот може да ги инхибира ефектите на пиридостигмин бромид. Затоа, треба внимателно да се користи кај пациенти со третирана со myasthenia gravis ацетилхолинестераза инхибитори.

Парацетамол:

Парацетамолот се метаболизира во црниот дроб, а добиените хепатотоксични метаболити можат да стапат во интеракција со лековите кои ги користат истите метаболички патишта. Овие лекови се:

- Орални антикоагуланси (**аценокумарол, варфарин**): Хроничната администрација на парацетамол во дози повисоки од 2 g/ден со овие лекови може да го зголеми нивниот антикоагулантен ефект. Ова се должи на намалувањето на факторите на коагулација зависни од витамин К преку инхибиција на ензимите вклучени во нивната хепатална синтеза. Интеракциите помеѓу парацетамол и оралните антикоагуланси може да го потенцираат антикоагулантниот ефект зголемувајќи го ризикот од крварење. Со оглед на очигледната ограничена клиничка важност за дози под 2 g/ден, парацетамолот треба да се смета како терапевтска алтернатива на салицилатните аналгетици кај пациенти третирани со антикоагуланси. Сепак, кај овие пациенти INR (international normalized ratio) треба периодично да се контролира.
- Алкохол: Зголемување на токсичноста на парацетамолот, веројатно со поттикнување на производство на хепатотоксични метаболити во црниот дроб.
- Антихолинергици (гликопирониум, пропантелин): намалување на брзината на празнење на желудникот што доведува до намалување на апсорпцијата на парацетамол, со можно намалување на неговиот ефект.



- Антиконвулзиви (фенитоин, фенобарбитал, метилфенобарбитал, примидон): намалување на биорасположивоста на парацетамол и зголемување на хепатотоксичноста по предозирање, поради индукција на хепаталниот метаболизам.
- Диуретици кои делуваат на Хенлеова петелка: ефектите на диуретиците може да се намалат бидејќи парацетамолот може да ја намали бубрежната екскреција на простагландините и активноста на ренин во плазмата.
- Изониазид: намалување на клиренсот на парацетамол, со можно засилување на неговиот ефект и/или токсичност, со инхибиција на неговиот хепатален метаболизам.
- Ламотригин: намалување на биорасположивоста на ламотригин, со можно намалување на неговиот ефект, поради можна индукција на хепаталниот метаболизам.
- Метоклопрамид и домперидон: овие лекови ја зголемуваат апсорпцијата на парацетамол во тенкото црево, поради нивното влијание врз празнењето на желудникот и со тоа до одложување на почетокот на дејството.
- Пробенецид: го зголемува плазматскиот полуживот на парацетамол, со намалување на деградацијата и уринарната екскреција на неговите метаболити.
- Пропранолол: зголемување на нивото на парацетамол во плазмата, поради можна инхибиција на неговиот хепатален метаболизам.
- Рифампицин: зголемување на клиренсот на парацетамол и формирање на хепатотоксични метаболити, поради можна индукција на хепаталниот метаболизам.
- Јон-изменувачки смоли (холестирамин): намалување на апсорпцијата на парацетамол и можна инхибиција на неговото дејство, поради интестинална адхезија на парацетамол.
- Хлорамфеникол: зголемена токсичност на хлорамфеникол, поради можна инхибиција на неговиот хепатален метаболизам.
- Зидовудин (АЗТ): истовремениот внес со парацетамол го зголемува ризикот од намалување на белите крвни зрнца (неутропенија). Затоа, парацетамолот не треба да се зема заедно со АЗТ, освен по лекарски рецепт.
- Треба да се внимава кога парацетамол се користи истовремено со флуоксацилин, бидејќи истовремениот внес е поврзан со метаболна ацидоза со висок анјонски јаз, особено кај пациенти со фактори на ризик (видете во делот 4.4)



4.6. Фертилност, бременост и доење

Бременост

Парацетамол ја преминува плацентарната бариера.

Голем број податоци за бремени жени не укажуваат ниту на малформативна, ниту на фето/неонатална токсичност. Епидемиолошките студии за невролошкиот развој кај деца изложени на парацетамол во матката покажуваат неубедливи резултати. Доколку е клинички потребно, парацетамолот може да се користи за време на бременост, но тој треба да се користи во најниската ефективна доза во најкус можен рок и со најниска можна честота.

Не се спроведени студии со метокарбамол за репродукција кај животни. Не е познато дали метокарбамолот може да го оштети фетусот или да влијае на репродуктивниот капацитет кога се дава на бремени жени.

Безбедноста на метокарбамолот во однос на можните несакани ефекти врз развојот на фетусот не е утврдена. Опишани се изолирани случаи на фетални и вродени абнормалности по интраутерина изложеност на метокарбамол.

Метокарбамол не се препорачува за бремени жени или жени кои планираат да забременат, особено во раните фази од бременоста, освен ако лекарот смета дека потенцијалните придобивки ги надминуваат можните ризици.

Доење

Метокарбамол и/или неговите метаболити се излучуваат во животинското млеко (кучиња). Сепак, не е познато дали метокарбамолот или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко.

Парацетамолот се излучува во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина.

Според тоа, треба да се внимава кога се дава овој лек кај жени кои дојат.

Плодност

Машката плодност (видете во делот 5.3)

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Овој лек може да предизвика поспаност. Според тоа, пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини освен ако не се сигурни дека нивните ментални способности остануваат непроменети, особено ако се зема истовремено со други лекови кои исто така може да предизвикаат поспаност.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил



Не се пријавени сериозни несакани дејства во клиничките студии со комбинацијата парацетамол и метокарбамол објавени во литературата.

Најчеста несакана реакција пријавена со метокарбамол е главоболка. Најчесто пријавени несакани дејства при употреба на парацетамол се хепатотоксичност, бубрежна токсичност, нарушувања на крвта, хипогликемија и алергиски дерматитис.

Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции забележани со комбинацијата парацетамол и метокарбамол се претставени во табелата подолу. Тие се наброени по MedDRA системската класификација на органи (SOC) и фреквенција: 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 ($< 1/10.000$), непознати (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци).

Класа на системски органи	Фреквенција		
	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/1,0000$)	Непознати
Нарушувања на хематолошкиот и лимфниот систем		Тромбоцитопенија ^б , агранулоцитоза ^б , леукопенија ^б , неутропенија ^б , панцитопенија ^б , хемолитичка анемија ^б	Леукопенија ^а
Нарушувања на имунолошкиот систем		Анафилактичка реакција ^а , реакции на преосетливост кои се движат од едноставна ерупција на кожата (осип) или уртикарија до ангиоедем и анафилактичен шок ^б	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Хипогликемија ^б	
Психијатриски пореметувања		Нервоза ^а , анксиозност ^а , конфузија ^а	

Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица (или зашеметеност) ^a	Синкопа ^a , нистагмус ^a , тремор ^a , напади (вклучувајќи grand mal) ^a , сомноленција ^a	Мускулна некоординираност ^a , амнезија ^a , инсомнија ^a , вртоглавица ^a
Нарушувања на очите	Конјуктивитис ^a	Заматен вид ^a	Диплопија ^a
Нарушувања на срцевата работа		Брадикардија ^a	
Васкуларни нарушувања	Хипотензија ^b	Зацрвенетост (топли бранови) ^a	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Назална конгестија ^a	Бронхоспазам ^b	
Гастроинтестинални нарушувања	Нарушувања на вкусот (метален вкус) ^a	Гадење ^a , повраќање ^a	Диспепсија ^a , сува уста ^a , пролив ^b
Хепатобилијарни нарушувања	Згломени нивоа на хепатални трансминази ^b	Хепатотоксичност (жолтица) ^b	Жолтица (вклучувајќи холестатска жолтица) ^a
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ангиоедем ^a , чешање ^a , осип ^a , уртикарија ^a	Алергиски дерматитис ^b , тешки кожни реакции (вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза) ^b	
Бубрежни и уринарни нарушувања		Стерилна пиурија (заматена урина) ^b , несакани бубрежни нарушувања ^b , особено при предозирање	
Општи нарушувања	Треска ^a , малаксаност ^b		Замор ^a

^a Обично се препишуваат на Метокарбамол

^b Обично се препишуваат на Парацетамол



^B Обично се препишуваат на Метокарбамол и Парацетамол

Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции по одобрувањето на лекот е важно. Ова овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик 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/>.

4.9 Преодзирање

Метокарбамол:

Достапни се малку информации за акутната токсичност на метокарбамол. Пријавените случаи на предозирање со метокарбамол се случиле со истовремен внес на алкохол и други депресори на ЦНС и вклучувајќи ги следните симптоми: гадење, вртоглавица, заматен вид, хипотензија, напади и кома. Пријавени се посебни случаи на внесување на повеќе од 22-30 грама метокарбамол без тешка токсичност или на преживување/оздравување по внесување на 30-50 грама. Во двата случаи, главниот симптом била екстремна поспаност. Третманот бил симптоматски и тие закрепнале без други ефекти. Сепак, пријавени се случаи на фатално предозирање.

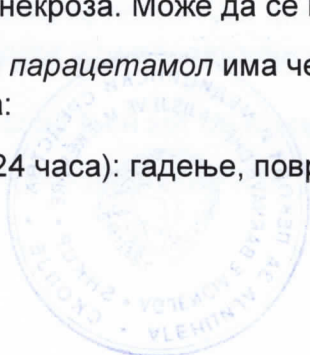
Третманот на предозирање со метокарбамол вклучува симптоматски и супортивен третман. Мерките за поддршка вклучуваат одржување на проодни дишни патишта, следење на излучувањето на урината и виталните знаци и администрација на интравенски течности, доколку е потребно. Ефикасноста на хемодијализата при ова предозирање не е позната.

Парацетамол:

Симптомите на предозирање со парацетамол вклучуваат вртоглавица, повраќање, губење на апетит, жолтица, абдоминална болка и бубрежно и хепатално оштетување. По предозирање, пациентот треба брзо да се однесе во медицински центар, дури и ако не се појавиле значајни симптоми или знаци. Иако знаците и симптомите може да предизвикаат смрт, тие може да не се појават веднаш по внесувањето, туку од третиот ден па натаму. Смртта може да настане поради хепатална некроза. Може да се појави и акутна бубрежна инсуфициенција.

Предозирањето со парацетамол има четири фази, почнувајќи по внесувањето на прекумерната доза:

- **ФАЗА I** (12-24 часа): гадење, повраќање, дијареја и анорексија



- **ФАЗА II** (24-48 часа): клиничко подобрување; зголемување на нивото на АСТ, АЛТ, билирубин и протромбин
- **ФАЗА III** (72-96 часа): пик на хепатотоксичност; Може да се појават вредности на АСТ од 20.000.
- **ФАЗА IV** (7-8 дена): закрепнување.

Може да се појави хепатотоксичност. Минималната токсична доза кај возрасни е 6 g и над 100 mg/kg телесна тежина кај деца. Дозите повисоки од 20-25 g се потенцијално фатални. Симптомите на хепатотоксичност вклучуваат гадење, повраќање, анорексија, малаксаност, потење, абдоминална болка и дијареа. Хепатотоксичноста станува манифестна после 48-72 часа по внесувањето на лекот. Во случај на дози повисоки од 150 mg/kg или кога не е можно да се утврди земената количина, треба да се земе примерок од *парацетамол* во серумот 4 часа по предозирањето. Во случај на хепатотоксичност, треба да се направат тестови за функцијата на црниот дроб и да се повторуваат на секои 24 часа. Инсуфициенција на црниот дроб може да доведе до енцефалопатија, кома и смрт.

Нивоата на парацетамол во плазмата повисоки од 300 µg/ml 4 часа по предозирањето се поврзани со оштетување на црниот дроб кај 90% од пациентите. Ова започнува да се случува кога плазматските нивоа на *парацетамол* се помали од 120 µg/ml 4 часа по предозирањето или помалку од 30 µg/ml 12 часа по предозирањето.

Хроничниот внес на дози поголеми од 4 g на ден може да доведе до минлива хепатотоксичност. Бубрезите може да претрпат тубуларна некроза, а може да биде оштетен и миокардот.

Третман: аспирацијата и пумпањето на желудникот треба да се изведуваат во сите случаи, по можност во рок од 4 часа од предозирањето.

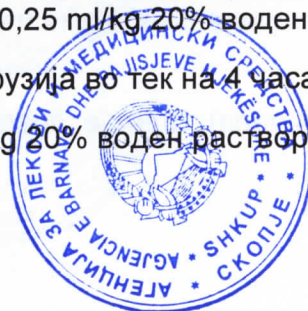
Постои **специфичен противотров** за токсичноста на *парацетамол*:

N-ацетилцистеин. Препорачаната доза е 300 mg/kg (еквивалентно на 1,5 ml/kg 20% воден раствор; pH 6,5) администриран **интравенски** во период од 20 часа и 15 минути, според следнава шема за возрасни пациенти:

- Ударна доза: 150 mg/kg (еквивалентно на 0,75 ml/kg 20% воден раствор; pH: 6,5), полека администрирана интравенски, или разредена во 200 ml 5% декстроза, во тек на 15 минути.

- Доза на одржување:

- а) Првично, 50 mg/kg (еквивалентно на 0,25 ml/kg 20% воден раствор; pH: 6,5), во 500 ml 5% декстроза во бавна инфузија во тек на 4 часа; проследена со
- б) 100 mg/kg (еквивалентно на 0,50 ml/kg 20% воден раствор; pH: 6,5), во



1000 ml 5% декстроза во бавна инфузија во текот на 16 часа.

Ефикасноста на противотровот е поголема ако се администрира во рок од 8 часа од предозирањето. Нејзините ефективноста постепено се намалува по осмиот час, а станува неефикасна по 15-тиот час.

Администрацијата на *N*-ацетилцистеин 20% воден раствор може да се прекине кога плазма нивоата на парацетамол се под 200 µg/ml.

Несакани ефекти на *N*-ацетилцистеин земен интравенски: осип на кожата и анафилакса се забележани многу ретко, генерално помеѓу 15 минути и 1 час по започнувањето на инфузијата.

Кога се администрира **перорално**, *N*-ацетилцистеин мора да се даде во рок од 10 часа од предозирањето.

Препорачаната доза за возрасни е:

- почетна доза од 140 mg/kg телесна тежина
- 17 дози од 70 mg/kg телесна тежина, една на секои 4 часа

Пред давање, секоја доза треба да се разреди до 5% со кола пијалок, сок од грозје или портокал или вода поради непријатниот мирис и иритирачките или склерозирачки својства. Ако се појави повраќање во рок од еден час по администрацијата, повторете ја дозата. Доколку е потребно, противотровот (разреден во вода) може да се администрира преку дуоденална интубација.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: мускулни релаксанти; естри на карбаминска киселина; метокарбамол, комбинации кои исклучуваат психолептици.

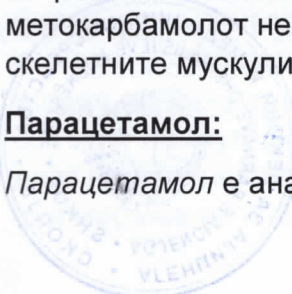
АТЦ код: M03BA53

Метокарбамол:

Метокарбамол е мускулен релаксант со централно дејство. Мускулниот релаксантен ефект го остварува со инхибиција на полисинаптичките рефлексии во рбетниот мозок и субкортикалните центри. Во терапевтски дози, метокарбамолот не го попречува физиолошкиот тонус или контрактилноста на скелетните мускули или подвижноста на мазните мускули.

Парацетамол:

Парацетамол е аналгетик со антипиретички својства.



Точниот механизам на дејство на парацетамолот не е познат, иако е познато дека делува на централниот нервен систем и во помала мера, преку периферно дејство со блокирање на генерирање импулс за болка. Се чини дека парацетамолот го зголемува прагот на болка со инхибиција на синтезата на простагландини, со помош на блокирање на ензимите на циклооксигеназата (конкретно COX-3) во централниот нервен систем. Сепак, не ја инхибира значително циклооксигеназата во периферните ткива.

Парацетамолот ја стимулира активноста на десцендентните серотонинергични патишта кои го блокираат преносот на ноцицептивните сигнали од периферните ткива до рбетниот мозок. Во таа смисла, некои експериментални податоци покажуваат дека интраспиналната администрација на различни подтипови антагонисти на серотонергичните рецептори може да го блокира антиноцицептивниот ефект на парацетамолот.

Неговото антипиретичко дејство е поврзано со инхибицијата на синтезата на PGE1 во хипоталамусот, органот кој го координира процесот на терморегулација.

5.2 Фармакокинетски својства

Метокарбамол:

Абсорпција

Метокарбамолот брзо и целосно се апсорбира по орална администрација, со максимална плазма концентрација од околу 1-3 часа. Релаксантните ефекти на мускулите се јавуваат 30 минути по орална администрација.

Дистрибуција

Штом метокарбамолот ќе влезе во системската циркулација, тој е широко дистрибуиран низ телото, бидејќи се врзува за плазма протеините кај здрави доброволци од 46-50%. Кај лабораториските животни, највисоките концентрации се откриени во црниот дроб и бубрезите. Овој лек може да ја премине плацентарната бариера, иако не е познато дали се излучува во мајчиното млеко.

Биотрансформација

Метокарбамол интензивно се метаболизира во црниот дроб со деалкилација и хидроксилација.

Елиминација

Кај здрави доброволци, плазма клиренсот на метокарбамол се движи од 0,2 до 0,8 l/h/kg, со полуживот на елиминација од 1-2 часа. Метокарбамолот се елиминира главно во урината како глукуронидни и сулфатни конјугати на неговите метаболити. Мал дел се излучува и преку фецес.

Постари пациенти



Кај постари пациенти, полуживотот на елиминација на метокарбамол малку е зголемен во споредба со помладите пациенти. Покрај тоа, врзувањето за плазма протеините малку се намалува (41-43% наспроти 46-50%).

Пациенти со хепатални нарушувања

Кај 8 пациенти со хепатална слабост поради алкохолна цироза, вкупниот клиренс на метокарбамол бил намален за приближно 70% во споредба со оној на здрави субјекти (11,9 L/h), а полуживотот на елиминација се зголемил до 3,38 часа ($\pm 1,62$) во споредба со 1,11 ч. ($\pm 0,27$) кај здрави субјекти. Фракцијата на метокарбамол врзан за плазма протеините се намалила на 40-50% во споредба со онаа кај здрави субјекти со иста возраст и тежина (46-50%).

Пациенти со бубрежни нарушувања

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, клиренсот на метокарбамол исто така е намален.

Клиренсот на метокарбамол кај 8 пациенти со бубрежна слабост на одржување на хемодијализа бил намален за околу 40% во споредба со здрави субјекти, иако полуживотот на елиминација бил сличен во двете групи (1.2 наспроти 1.1, соодветно).

Парацетамол

5.2.1 Абсорпција

Биорасположивоста на парацетамол по орална администрација е 75-85%. Се апсорбира интензивно и брзо; максималните плазма нивоа се постигнуваат во рок од 0.5-2 часа, во зависност од фармацевтската форма. Лековите кои го одложуваат празнењето на желудникот, исто така ја одложуваат апсорпцијата на парацетамолот.

5.2.2 Дистрибуција

Откако ќе се апсорбира, парацетамолот се дистрибуира подеднакво низ телото, со најниски нивоа во масното ткиво и цереброспиналната течност. Врзувањето за плазма протеините е 10%. Времето до неговиот максимален ефект е 1-3 часа, а ефектот трае 3-4 часа.

5.2.3 Биотрансформација

Парацетамолот се метаболизира при првиот премин во црниот дроб, покажувајќи линеарно кинетичко однесување.

Сепак, оваа линеарност исчезнува кога се администрираат дози повисоки од 2 g. Парацетамолот првенствено се метаболизира во црниот дроб (90-95%), а повеќе од 90% се метаболизира со конјугација на неговата хидроксилна група со групи на глукуронска киселина и сулфати. Сепак, 5% од администрираната доза на парацетамол се оксидира со цитохром P450, што резултира со формирање на N-ацетил-p-бензохинонеимин (NAPQI) кој е одговорен за



хепатотоксичноста. Малата количината на NAPQI формирана со терапевтски дози на парацетамол лесно преоѓа во нетоксична со конјугација со редуцираниот глутатион (донор на сулфхидрил група). Кога резервите на глутатион се исцрпени на помалку од 70% или повеќе, NAPQI не може да се детоксифицира, што резултира со центрилобуларна некроза. При високи дози, парацетамолот може да ги засити примарните механизми на метаболизмот на црниот дроб и овие алтернативни метаболички патишта се користат, давајќи хепатотоксични и евентуално нефротоксични метаболити, поради осиромашувањето на глутатионот.

5.2.4 Елиминација

Парацетамолот главно се елиминира преку урината како конјугат со

глукоронската киселина и, во помала мера, со сулфатни групи; помалку од 5% се излучува непроменет. Полуживотот на елиминација е 1,5-3 часа, а се зголемува во случаи на предозирање, кај пациенти со црнодробна инсуфициенција, постари пациенти и деца.

5.3 Претклинички податоци за бесбедноста

Парацетамол:

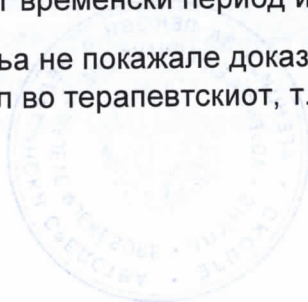
Конвенционалните студии кои ги користат моментално прифатените стандарди за проценка на токсичноста за репродукција и развој не се достапни.

Терапевтските дози на парацетамол немаат токсични ефекти и само многу високи дози може да предизвикаат центрилобуларна хепатална некроза кај животните и луѓето. Многу високи дози, исто така, може да предизвикаат метхемоглобинемија и оксидативна хемолиза кај кучињата и мачките, но ретко кај луѓето.

Во студиите за испитување на акутната, субхронична и хронична токсичност на парацетамол кај стаорци и глвци, забележани се гастроинтестинални лезии, промени во крвната слика, дегенерација на хепаталниот и бубрежниот паренхим, па дури и некроза. Овие промени, од една страна, се припишуваат на механизмот на дејство, а од друга страна на метаболизмот на парацетамолот. Метаболитите веројатно се одговорни за токсичните ефекти и соодветните органски промени кај луѓето.

Покрај тоа, за време на долготрајна употреба (пр. 1 година) опишани се многу ретки случаи на реверзибилен хроничен агресивен хепатитис во опсегот на терапевтски дози. При субтоксични дози, симптомите на интоксикација може да се појават по 3-неделен период на земање. Затоа парацетамол не треба да се администрира во долг временски период или во високи дози.

Опсежните испитувања не покажале докази за некој релевантен генотоксичен ризиќ од парацетамол во терапевтскиот, т.е. нетоксичен опсег на дози.



Долгорочните студии кај стаорци и глувци не дадоа докази за релевантни канцерогени ефекти при нехепатотоксични дози на парацетамол.

Фертилитет

Студиите за хронична токсичност кај животни покажуваат дека, при високи дози, *парацетамол* може да предизвика атрофија на тестисите и да ја инхибира сперматогенезата; важноста на овој факт во однос на неговата употреба кај луѓето е непозната.

Парацетамолот во хепатотоксични дози покажал генотоксичен и канцероген потенцијал (тумори на црниот дроб и мочниот меур) кај стаорци и глувци. Сепак, се смета дека оваа генотоксична и канцерогена активност е поврзана со промените во метаболизмот на парацетамол при земање високи дози и не претставува ризик за клиничката употреба.

Метокарбамол:

Акутната токсичност на метокарбамол е релативно ниска. При тестирање на животни, забележани се следните знаци на интоксикација: атаксија, каталепсија, грчеви и кома. Не се спроведени студии за хронична токсичност. Репродуктивната токсичност на метокарбамол не е евалуирана. Не постојат долгорочни студии кај животни за да се процени ефектот на метокарбамол врз мутагенезата. Не се спроведени долгорочни студии за проценка на канцерогениот потенцијал на метокарбамол.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Стеаринска киселина
Пченкарен скроб прежелатинизиран
Кроскармелоза натриум
Магнезиум стеарат
Силициум, колоиден безводен
Повидон
Глицерол дистеарат
Натриум скроб гликолат (добиеен од компир)
Талк

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

5 години



6.4 Специјални услови на чување

Да се чува на температура под 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакување

2 или 5 ПВЦ-алуминиумски блистери x 10 таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема специјални барања за отстранување.

Неупотребениот лек и сите материјали кои биле во контакт со него треба да се отстранат во согласност со важечката регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

Бионика Фармацеутикалс

Ул.„Скупи“ бр. 57

1000 Скопје

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

11-1104/2 од 04.08.2022. Пакување: PVC-алуминиумски блистери 5 x 10, 50 таблети,

11-1105/2 од 04.08.2022. Пакување: PVC-алуминиумски блистери 2 x 10, 20 таблети

9. ДАТУМ НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА

04.08.2022

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2022

