

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Лекадол® плус Ц, 500 mg/300 mg гранули за перорален раствор

За подготовка на топол напиток при грип и настинка

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 g гранули за перорален раствор (1 ќесичка) содржи 500 mg парацетамол и 300 mg аскорбинска киселина.

За целосната листа на помошни супстанции, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гранули за перорален раствор

Опис: жолти, фини гранули.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекадол плус Ц гранули се наменети за возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст.

Топли напитки со Лекадол плус Ц се препорачуваат во случај на настинка и грип, за олеснување на симптомите како што се:

- зголемена телесна температура (треска),
- главоболка,
- болка во мускулите и зглобовите,
- болка во грлото.

Употребата на растворот (топлиот напиток) има предност во однос на обичните таблети; на пациенти со воспалена орална и фарингеална мукоза полесно им е да испијат топол напиток отколку да гопнат цврста фармацевтска форма (таблета). Пиее на течности исто така се препорачува кај пациенти со настинка или грип. Лекадол плус Ц е соодветен за пациенти кај кои употребата на ацетилсалицилна киселина е контраиндицирана.



Аскорбинската киселина (витамин Ц) ја зголемува отпорноста на организмот и го надополнува Ц витаминот кој се искористува во поголем степен за време на настинки или грип.

Лекадол плус Ц не содржи шеќер (сахароза).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Препорачаната доза за возрасни и адолесценти над 12 години изнесува една ќесичка со гранули 4 до 6 пати на ден.

Максимална доза е 6 ќесички дневно.

Интервалот помеѓу индивидуалните дози треба да биде најмалку 4 часа.

За олеснување на болка, Лекадол плус Ц треба да се зема пет дена и три дена за намалување на телесната температура (треска). Ако симптомите се влошат или не се подобрат во тек на овој временски период, треба да се одреди понатамошен тек на терапија бидејќи лекот може да ги маскира симптомите на инфекцијата.

Посебни популации

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со нарушена црно-дробна функција и кај пациенти со Гилберт-синдром, лекот треба да се даде во пониски дози или во подолги временски интервали.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со слабо до умерено бубрежно оштетување, лекот треба да се даде во пониски дози или во подолги временски интервали.

Во случај на сериозна бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс <10 ml/min, односно 0,17 ml/s) интервалот на дозирање на парацетамол не треба да биде пократок од 8 часа, а кога креатинин клиренсот е 10 -50 ml/min интервалот на дозирање не треба да биде пократок од 6 часа.

Пациенти на хемодијализа

Хемодијализата ја намалува концентрацијата на парацетамол во крвта и поради тоа потребна е дополнителна доза на парацетамол кај овие пациенти после дијализа.

Постари пациенти

Не е неопходно прилагодување на дозата кај постари пациенти и покрај продолжениот полуживот на парацетамол.

Начин на употреба

Содржината на една ќесичка се истура во шоља или чаша, се додава околу 2 dl топла (не зовриена) вода или чај, добро се меша и целата содржина се пие додека е топла. Напитокот треба да се подготви непосредно пред употреба.

Храната може да ја редуцира апсорпцијата на Лекадол плус Ц.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Лекадол плус Ц не треба да се употребува кај пациенти:

- кои се хиперсензитивни на активната супстанција (парацетамол, аскорбинска киселина) или било која друга состојка на лекот, наведена во делот 6.1
- со сериозно оштетување на хепаталната функција (Child-Pugh \geq 9),
- со сериозно оштетување на реналната функција, односно со дефицит на гликоза-6-фосфат-дехидрогеназа ензим; кај овие пациенти, внесувањето на големи дози на аскорбинска киселина може да предизвика хемолиза. Во индивидуални случаи хемолиза исто така се развила и по администрација на парацетамол,
- кои имаат/имале жолтица (иктерус),
- со хипероксалурија и со оксалатни ренални камчиња.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Претпазливост е неопходна кај:

-пациенти со слабо до умерено нарушена хепатална функција (Child-Pugh < 9), резултатите од тестовите за функција на хепарот треба да се следат за време на продолжена употреба на лекот (видете дел 4.2),

-пациенти со слабо до умерено нарушена бубрежна функција

- алкохоличари и лица кои консумираат поголеми количини на алкохол секој ден.

Истовремена администрација на алкохолни пијалоци заедно со парацетамол треба да се избегнува бидејќи може да го зголеми ризикот од хепатотоксичност и гастрично крварење. Затоа, пациентите треба да се предупредат дека не треба да пијат алкохолни пијалоци додека користат парацетамол.

-пациенти со проблеми со складирање на железото (мајорна таласемија, сидеробластична анемија или хемохроматоза).

-пациенти кои земаат други лекови кои влијаат на црниот дроб (видете дел 4.5).

Во вакви случаи, пациентот може да го зема лекот само под медицински надзор.

Пациентите треба да се предупредат да не земаат истовремено други лекови кои содржат парацетамол поради ризик од сериозни црно-дробни нарушувања во случај на предозирање (видете дел 4.9).

Продолжена употреба на анелгетици може да предизвика главоболка која не треба да се третира со зголемени дози на аналгетици.

Долготрајната употреба на аналгетици, особено кога се комбинираат повеќе аналгетски супстанции, може да доведе до нефротоксичност со ризик од бубрежна инсуфициенција (нефропатија поврзана со употреба на аналгетици).

За олеснување на болка, Лекадол плус Ц треба да се зема пет дена и три дена за намалување на телесната температура (треска). Ако симптомите се



влошат или не се подобрат во тек на овој временски период, треба да се одреди понатамошен тек на терапија бидејќи лекот може да ги маскира симптомите на инфекцијата.

Лекадол плус Ц треба внимателно да се дава кај пациенти со уринарна екскреција на оксалати (оксалтни бубрежни камчиња).

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една ќесичка (5 g гранули), т.е би можело да се каже "без натриум".

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

-Хепатотоксичните супстанции може да ја зголемат можноста од акумулирање на парацетамол и предозирање. Истовремена администрација на *парацетамол* и лекови кои ги индуцираат хепаталните микрозомални ензими (на пример, барбитурати, антиепилептици: фенобарбитон, фенитоин и карбамазепин; лекови за третман на туберкулоза: рифампицин, изониазид), ризикот од оштетување на хепарот може да се зголеми.

-Антикоагулантниот ефект на **варфарин** и другите кумарини може да биде подобрен со пролонгирана регуларна употреба на парацетамол, со зголемен ризик од крварење. Кај пациенти кои истовремено земаат парацетамол (над 2 g дневно) и антикоагуланси (варфарин и други кумарини) во тек на подолг временски период (подолго од една недела), протромбинското време треба да се следи. Повремена употреба на парацетамол нема значајно влијание.

-Парацетамолот го продолжува полуживотот на **хлорамфеникол**, со што ја зголемува неговата токсичност.

-Долготрајна истовремена администрација на парацетамол и **ацетилсалицилна киселина** како и со **други аналгетици и антипиретици** не се препорачува поради зголемен ризик од нефропатија и ренална папиларна некроза.

-**Салициламид** го продолжува полуживотот на елиминација на парацетамолот.

-При редовна, истовремена употреба на парацетамол и **нефротоксични лекови** се зголемува ризикот од акутна тубуларна некроза.

-Редовна истовремена употреба на парацетамол и **зидовудин** може да предизвика неутропенија и да го зголеми ризикот од црно-дробно оштетување.

-При истовремена употреба на парацетамол и **холестирамин**, апсорпцијата на парацетамол може да е намалена (пациентот треба да зема парацетамол 1 час пред или 3 часа после земањето на холестирамин).

-**Метоклопрамид** и **домперидон** ја зголемуваат апсорпцијата на парацетамол. Метоклопрамид ја зголемува и максималната плазма концентрација на парацетамол.



-Апсорпцијата на парацетамол во гастроинтестиналниот тракт е одложена за време на истовремена администрација со антихолинергици (пропантелин) или **активен јаглен**.

-Пробенецидот влијае на метаболизмот на парацетамол. При истовремена администрација на парацетамол и пробенецид треба да се редуцира дозирањето на парацетамол.

-**Прамлинтид** ја успорува но не ја менува апсорпцијата на парацетамол.

-Истовремена администрација на **ципрофлуксацин** може да резултира со одложено дејство на парацетамол.

-Истовремена администрација на **трописетрон** или **гранисетрон** со парацетамол целосно го блокира аналгетското дејство на парацетамол.

-Кај **алкохоличари** како и кај лица кои конзумираат **поголеми количини на алкохол**, истовремена администрација на парацетамол го зголемува ризикот за оштетување на хепарот и гастрично крварење (видете дел 4.4).

-Аскорбинската киселина ја зголемува апсорпцијата на **железо** и **алуминиум** од гастроинтестиналниот тракт. Ова е многу важно кај пациенти со ренална инсуфициенција, терапија за супституција на железо и за време на употребата на антациди кои содржат алуминиум.

-Кога се зема истовремено со аскорбинска киселина, можна е појава на слабеење на ефектот на **дефероксамин** и срцева декомпензација како резултат на зголемена токсичност на железото во ткивата, особено во срцевото ткиво.

-Аскорбинската киселина во големи дози, таа ја намалува апсорпцијата на **варфарин** од гастроинтестиналниот тракт и тубуларната реапсорпција на одредени алкални лекови, како што се **амфетамин** и **трицикличните антидепресиви**. При истовремена употреба на високи дози на аскорбинска киселина и **естрогени** (етинилестрадиол), плазматските концентрации на естрогените можат да се зголемат.

-Аскорбинската киселина може да ги намали плазматските концентрации на **пропранолол** како резултат на влијанието врз процесот на апсорпција и метаболизмот на прв премин во хепарот.

Лабораториски тестови

Парацетамолот може да влијае врз резултатите на некои лабораториски тестови, постои можност од лажно позитивна појава на 5-хидроксииндолацетатна киселина во урината и лажно позитивни резултати на мокрачна киселина во крвта, одредени со метода на фосфотунгистична киселина. Електрохемиските методи за одредување на глукозата во крвта може да дадат лажно-позитивно зголемување на нивото на глукоза.

Во дневни дози кои надминуваат 1 g аскорбинската киселина може да даде лажни резултати од тестовите на крвта и урината (пример одредување на глукоза) кои се базираат на процесот на оксидација или редукција.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Внимателност е потребна при употреба на **Лекадол плус Ц** за време на бременост и доење. Не постојат контролирани студии кај бремени жени за



парацетамол нити за фиксна комбинација на парацетамол и аскорбинска киселина.

Бременост

Голем број на податоци за бремени жени укажуваат на тоа дека нема малформативна и фето/неонатална токсичност. Епидемиолошките студии на невролошкиот развој на децата изложени на парацетамол *in utero* не дале резултати на основа на кои може да се донесе конечен заклучок.

Парацетамол може да се користи во бременост ако е клинички неопходно, но само во најниската делотворна доза, во најкраток можен временски период и со најмал интервал на дозирање.

Нема достапни податоци од контролираните испитувања за можните тератогени дејства од комбинацијата на овие два лека, па затоа употребата на овој лек не се препорачува, особено во првото тримесечје од бременоста.

Доење

Генерално, Лекадол плус Ц не би требало да се зема за време на доење, освен по препорака на лекар. Парацетамол се екскретира во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина. Достапните издадени податоци не покажале контраиндикација при доење.

Плодност

Ефектите на Лекадол плус Ц на плодноста не се посебно испитани. Предклиничките студии со парацетамол не индицираат посебна опасност врз плодноста во терапевтски релевантни дози.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Лекадол плус Ц нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Класификација на несаканите дејства е направена согласно MedDRA-класифицирање по органски системи и следнава фреквенција:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непозната честота (фреквенцијата не може да се одреди од расположивите податоци).

Парацетамол

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: хемолитична анемија.



Многу ретки: изолирани случаи на агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија и панцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: алергиски реакции (пруритус, кожен исип, еритема или уртикарија, астматичен напад) кои наложуваат прекин на терапијата, и знаци на анафилактичка реакција, поинтензивни хиперсензитивни реакции (ангиоедем, диспнеја, зголемено потење, гадење, намалување на крвниот притисок кое може да води до шок).

Непозната честота: Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза.

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: жолтица и зголемена активност на црно-дробните трансминази.

Многу ретки: токсично црнодробно нарушување кое е асоцирано со прекумерни дози и/или долго-трајна администрација на парацетамол.

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: токсична аналгетска нефропатија која е асоцирана со долго-трајна администрација на прекумерни дози на парацетамол.

Кожа и поткожни ткивни нарушувања

Многу ретко се пријавени сериозни кожни реакции.

Аскорбинска киселина

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Непозната честота: хемолита кај пациенти со дефицит на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа после употреба на високи дози на аскорбинска киселина.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Непозната честота: употреба на високи дози на аскорбинска киселина може да резултира со нарушен воден и електролитен баланс, супресија на активноста на кобаламинот, и повторна појава на скорбут.

Нарушувања на нервниот систем

Непозната честота: главоболка и несоница.

Васкуларни нарушувања

Непозната честота: црвенило.

Гастроинтестинални нарушувања

Непозната честота: гадење, повраќање, ждригавица и абдоминални грчеви. Забележана е појава на дијареа после употреба на дневни дози поголеми од 1g.



Ренални и уринарни нарушувања

Чести: после употреба на високи дози дневни, може да се јави хипероксалурија, а подоцна и оксалатни бубрежни камења.

Непозната честота: при дози повисоки од 600 mg може да се јави слабо зголемување на диурезата.

Пријавување на несаканите 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

Знаци на предозирање

При акутно предозирање, парацетамол може да даде хепатотоксичен ефект или дури да предизвика некроза на црн дроб.

Предозирање со парацетамол, вклучувајќи високо ниво на вкупна доза која е достигната после продолжен период на употреба може да предизвика нефропатија индуцирана од аналгетици пропратена со иреверзибилна црнодробна инсуфициенција. Пациентите треба да се предупредат да не земаат истовремено други продукти кои содржат парацетамол.

Постои ризик од интоксикација при администрација на парацетамол, особено кај постари лица, деца и пациенти со црнодробни заболувања, хронично недохранети пациенти и при хроничен алкохолизам, и при истовремена администрација на лекови кои ги индуцираат црно-дробните ензими.

Предозирање со парацетамол може да резултира со хепатална инсуфициенција, енцефалопатија, кома и смрт.

Токсичност на парацетамол може да се развие ако пациентот внесе единечна токсична доза или повторени дози на парацетамол (6 до 10 g дневно во тек на 1 до 2 дена).

При предозирање со парацетамол се создаваат големи количини на неговиот метаболит N-ацетил-p-бензохидрохинонеимин, кој ги празни резервите на глутатион врзувајќи се за него, и потоа за сулфхидрилните групи на клеточните елементи, на тој начин оштетувајќи ги клетките на хепарот.

Симптоми на предозирање со парацетамол во првите 24 часа се бледило, гадење, повраќање и анорексија. Абдоминалната болка може да биде прв знак за оштетување на хепарот, што не е очигледно за 24-48 часа и



понекогаш може да биде одложена за 4-6 дена после ингестија. Оштетувањето на хепарот е главно најизразено 72-96 часа после ингестија. Можна е појава на абнормалности во метаболизмот на глукозата и метаболна ацидоза. Предозирање со парацетамол може да резултира со хепатална инсуфициенција, енцефалопатија, крварење, хипогликемија, мозочен едем, дури и смрт.

Акутна ренална инсуфициенција со акутна тубуларна некроза може да се развијат дури и во одсуство на сериозни црно-дробни оштетувања. Биле пријавени и кардијална аритмија и панкреатитис.

Главен критериум при изборот на соодветно лекување е податокот за потенцијално токсичната доза која пациентот ја земал и степенот на токсичност. За да се процени хепатоксичноста, 4 часа после земањето треба да се започне со мерење на концентрацијата на парацетамол во серумот (претходно измерените концентрации не се меродавни). Степенот на можната токсичност на хепарот при акутно предозирање со парацетамол се одредува со номограм кој ја покажува зависноста на серумската концентрација на парацетамол од времето кое поминало после ингестијата. Доколку предозирањето се случило во период од 1 час треба да се разгледа можноста за давање на активен јаглен. N-ацетилцистеин може да се даде до 24 часа по земањето на парацетамол, но максималниот терапевтски ефект се постигнува во рок од 8 часа по земањето на парацетамол. Ефективноста на антидотот опаѓа многу брзо со времето поминато од ингестијата. Доколку е потребно, на пациентот може да се даде интравенски N-ацетилцистеин, според пропишаниот распоред на дозирање. Ако нема потешкотии со повраќање, орално администриран метионин е исто така ефикасен ако се дава во рок од 10-12 часа по предозирање и може да биде соодветна алтернатива во не-болнички услови. За пациентите со сериозно оштетување на црниот дроб, што се јавува повеќе од 24 часа по предозирање, треба да се превземе соодветно болничко лекување. Функцијата на црниот дроб и бубрезите, индикаторите за згрутчување на крвта и статусот на електролитите и телесните течности треба внимателно да се следат.

Прекумерни дози на аскорбинска киселина може да доведат до развој на ренални камчиња, гадење, воспаление на гастричната мукоза и дијареа. Кај пациенти со дефицит на глукозо-6-фосфат дехидрогеназа, ингестија на големи дози на аскорбинска киселина може да доведе до хемолиза.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: парацетамол, комбинации без психолептици
АТС код: N02BE51



Парацетамолот (ацетаминофен, N-ацетил-p-аминофенол) е ефикасен аналгетски и антипиретски лек. Спореден со нестероидните антиинфламаторни лекови, тој нема несакани дејства врз гастроинтестиналниот тракт.

Кај пациентите кои примаат антикоагуланси или кај оние со желудочни или дуоденални улкуси во нивната анамнеза, употребата на парацетамол е побезбедна отколку на ацетилсалицилната киселина.

Спротивно на другите лекови од оваа група, антиинфламаторното дејство на парацетамол е слабо и клинички незначајно.

Парацетамол делува како антипиретик со инхибирање на синтезата на простагландин во хипоталамусот.

Механизмот на неговото централно аналгетичко дејство е комплексен: тој се базира на инхибиција на синтезата на простагландин и интеракција помеѓу серотонин и опиоидните системи.

Аскорбинската киселина е витамин растворлив во вода (витамин Ц). Фармакодинамските експерименти покажале дека е неопходна за нормално функционирање на телото. Таа е неопходна за синтезата на колаген и други интрацелуларни компоненти на кожата, рскавицата, забите и коските, за нормално функционирање на микрозомите и за конверзија на допамин во норадреналин. Активацијата на амидација со витамин Ц е исто така витална во синтезата на окситоцин, антидиуретичниот хормон и холецистокинин. Витамин Ц помага во одржување на интегритетот на ендотелниот ѕид. Тој исто така учествува во синтезата на фолат, меѓутоа, неговата точна улога во еритропоезата сеуште не е објаснета. Зголемените потреби на телото од витамин Ц во случај на треска, воспаление и за време на бременост се поврзани со основната карактеристика на овој витамин да предизвикува редукција на слободните радикали. Различни предклинички студии покажале дека аскорбинската киселина има имуномодулаторна активност на хуморалниот и неспецифичен имунитет за време на процесите на воспаление. Предклиничките студии исто така го испитале нејзиното антиоксидативно дејство.

Бидејќи човечкото тело не произведува аскорбинска киселина, таа треба да се внесува со храна. Дефицит на витамин Ц може да предизвика пореметување наречено скорбут.

Било откриено дека кај глувци истовремена употреба на парацетамол и соли на витамин Ц предизвикува подобро (аскорбил стеарат) или еднакво (аскорбил палмитат) антипиретичко дејство, отколку администрација само на парацетамол.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

5.2.1. Апсорпција

Парацетамолот се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт брзо и скоро комплетно. Тој ги достигнува неговите максимални плазматски концентрации рано 30 до 60 минути по внесувањето. Биорасположивоста на



парацетамолот е $88 \pm 15\%$. Плазматскиот полуживот на терапевтски дози на парацетамол е приближно $2 \pm 0,4$ часа. Терапевтски ефикасни плазматски концентрации за аналгетско и антипиретско дејство се $10-20 \mu\text{g/ml}$ и токсичните концентрации надминуваат $300 \mu\text{g/ml}$.

По орална администрација, *аскорбинската киселина* брзо се апсорбира од горниот дел на тенкото црево. Помали количини на аскорбинска киселина активно се транспортираат низ ѕидот на цревата, додека поголеми количини подлегнуваат на пасивна дифузија. Брзината на апсорпцијата и апсорбираната количина зависат од дозата и заситувањето. При дневни дози од 180 mg , степенот на апсорпција е 80 до 90% , при дневни дози од 1 g тој е 50 до 75% , и при дози од 1 до 5 g дневно апсорпцијата се намалува од 15 до 25% . Полуживотот на аскорбинската киселина е околу 10 часа. Парацетамолот не интерферира со апсорпцијата на витамин Ц и обратно.

5.2.2. Дистрибуција

Парацетамолот се дистрибуира брзо и еднакво низ телото. Неговиот волумен на дистрибуција во ткивата е 1 l/kg . Парацетамолот минува низ плацентата и крвно-мозочната бариера. Тој ја достигнува неговата максимална концентрација во тек на 2 до 3 часа по внесувањето. $0,1$ до $1,85\%$ од дозата која ја внесува жена која дои се екскретира во мајчиното млеко.

По орална администрација на доза од 500 mg на парацетамол, неговата биорасположивост е 70% , и по администрација на 1 до 2 g е 90% . Неговото врзување за плазматските протеини при нормални концентрации е 10 до 30% , и до 50% по предозирање.

Максималните серумски концентрации на *аскорбинска киселина* се постигнуваат приближно 2 до 3 часа по внесувањето. Нормалната серумска концентрација на аскорбинска киселина е 10 mg/l , додека лица со хиповитаминоза имаат помалку од 6 mg/l на витамин Ц во нивната плазма, и лица со клинички манифестиран скорбут помалку од 2 mg/l . Аскорбинската киселина еднакво се дистрибуира во телото. Таа минува низ плацентата и се екскретира во мајчиното млеко.

5.2.3. Метаболизам

Парацетамолот се метаболизира во телото преку две патишта. Најголемиот дел се метаболизира во хепарот и се коњугира со глукуронска киселина (60%), сулфат (30%) и цистеин (3%). Мали количини на парацетамол исто така се метаболизираат со цитохром P450 оксидаза ензимски систем. Се формира активен метаболит N-ацетил-бензоквинонеимин, кој е врзан за глутатион и се екскретира како меркаптурна киселина, или врзан за цистеин. Ако овие резерви се исто така исцрпени, активниот метаболит се врзува за сулфхидрилната група во клетките на хепарот, предизвикувајќи нивно оштетување. Кај пациенти кои веќе имаат хепатално оштетување и



земаат дози над 150 mg/kg, парацетамолот се метаболизира со цитохром оксидаза.

Аскорбинската киселина се метаболизира во хепарот до дехидроаскорбинска киселина и оксална киселина, и делумно исто така до 2-сулфат-аскорбинска киселина.

5.2.4. Елиминација

85% од парацетамолот се екскретира во урината во форма на метаболити во тек на 24 часа, и само 1% во непроменета форма. Поради тоа, 60 до 80% од дозата се екскретира во форма на коњугат со глукуронска киселина или сулфат (20 до 30%), помалку од 3% се екскретира коњугиран со цистеин и 1% во непроменета форма.

Плазматскиот клиренс кај здрави лица со нормална телесна тежина е $5,0 \pm 1,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$; редуциран е кај пациенти со црнодробни заболувања и зголемен кај гојазни пациенти, бремени жени и пациенти со хипертироидизам.

Многу малку парацетамол се екскретира со жолчката.

Сите метаболити на аскорбинската киселина се екскретираат преку бубрезите. Кога дневните дози на аскорбинска киселина ги надминуваат дневните потреби, прекумерната количина се елиминира во непроменета форма преку урината и фецесот. Дневни дози до 3 g се екскретираат примарно со урината, и поголемите со фецесот. Биолошкиот полуживот на аскорбинска киселина (500 mg) е 14 дена, или 13 часа за доза од 1 g.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Ефектите на предклиничките студии биле набљудувани само при експонирање на повисоки дози од максимално дозволените кај луѓе, што нема големо значење за клиничката употреба.

Предклиничките податоци не откриле специјална опасност за луѓе базирани на конвенционални студии за безбедна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, карциноген потенцијал. Конвенционални испитувања согласно важечките стандарди за процена на репродуктивна и развојна токсичност не се достапни.

Предозирањето може да предизвика сериозна хепатотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Вкус на лимон, левоментол, манитол, сукралоза, малтодекстрин, квинолин жолт (E 104), анхидридна лимонска киселина.

6.2 Инкомпатибилности



Не се познати.

6.3 Рок на употреба

3 години

Да не се употребува по истекот на рокот на употреба кој е втиснат на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 Природа и содржина на пакување

Кутија со 10 четири-слојни кесички: хартија/PE/Al/PE, која содржи 5 g гранули за перорален раствор.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-9891/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

04.04.2002; 13.07.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2021 година

