

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Δ RHINOSTOP® 251 mg/61,2 mg/2,54 mg, таблети

Paracetamol/Pseudoephedrine/Chlorphenamine

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

Парацетамол.....	251 mg
Псеудоефедрин хидрохлорид.....	61,20 mg
Хлорфенамин малеат.....	2,54 mg

За листата на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети со бела боја, округла форма, рамна површина, со втиснато " RHINOSTOP" на едната страна од таблетата.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Лекот RHINOSTOP® таблети е наменет за олеснување на симптомите на настинка, грип или алергиски ринитис меѓу кои:

- зголемена секреција од носот;
- кивање;
- назална и синусна конгестија;
- црвенило на носот и очите;
- насолзени очи кои чешаат;
- главоболка;
- болка во синусите;
- болка во грлото;
- болка во мускулите и зглобовите;
- висока телесна температура;
- општа слабост и сл.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни пациенти и деца на возраст над 12 години

Една RHINOSTOP® таблета на секои 6 часа. Препорачана дневна доза е до 4 таблети на ден.



СБ М

Handwritten signature.

Деца на возраст од 6-12 години

Лекот RHINOSTOP® таблети не е наменет за употреба кај педијатриски пациенти на возраст под 12 години. Кај деца на возраст од 6-12 години се препорачува употреба на RHINOSTOP® сируп.

Употреба кај пациенти со оштетена ренална функција

Кај пациентите со слабо до умерено нарушување на реналната функција се препорачува интервалот помеѓу поединечните дози да се продолжи до 8-12 часа.

Начин на апликација

Лекот RHINOSTOP®, таблети е наменет за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Лекот не смее да се применува во следните ситуации:

- Позната пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот;
- Тешка хипертензија;
- Тешка коронарна артериска болест;
- Употреба на лекот кај пациенти кои се на терапија со MAO инхибитори или примена на RHINOSTOP® пред да измине период од 14 дена по прекин на третманот со MAO инхибитори;
- Тешко оштетување на хепаталната функција;
- Тешко оштетување на реналната функција;
- Хипертиреоза;
- Дијабетес мелитус;
- Феохромоцитом;
- Глауком од затворен агол.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

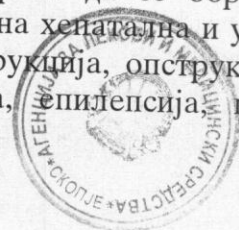
Предупредувања

Не смее да се земе повисока доза од лекот RHINOSTOP® од препорачаната од страна на доктор (видете дел 4.2). Во случај на внес на повисока доза од лекот треба да се побара совет од доктор дури и кога се одсутни субјективните симптоми заради ризикот од можно одложено штетно дејство врз хепарот.

За време на терапијата со RHINOSTOP® не смее да се употребуваат други лекови кои содржат парацетамол или други перорални деконгестиви на носната слузница.

Кај алкохоличарите постои повисок ризикот од хепатално оштетување при апликација на парацетамол. За време на третманот со RHINOSTOP® се препорачува да се избегнува консумација на алкохол. Пациентите треба да се предупредат дека консумацијата на алкохол може да го потенцира седативниот ефект на лекот.

При терапија со RHINOSTOP® посебна претпазливост треба да се обрати кај пациентите со астма, оклузивна васкуларна болест, оштетена хепатална и умерено до тешко оштетена ренална функција, со билијарна опструкција, опструкција на вратот на весика уринариа, хипертрофија на простата, епилепсија, пилоро-



дуоденална опструкција, стенозирачки пептичен улкус, срцева аритмија и исхемична срцева болест.

И покрај тоа што кај нормотензивни пациенти не е докажан псеудоефедрин-асоциран пораст на крвниот притисок пред примена на лекот кај пациенти кои се на терапија со анти-хипертензивни лекови треба да се побара совет од доктор специјалист.

При одредување на дозата кај постари пациенти потребно е посебно внимание бидејќи оваа возрасна група на пациенти се посензитивни на овој тип лекови. Посебно треба да се обрати внимание на ризикот од зголемен ефект врз централниот нервен систем.

Во случај на одсуство на терапевтски ефект (фебрилна состојба која трае подолго од 3 дена, болка и назална конгестија подолго од 7 дена) треба да се побара мислење од доктор.

Лекот RHINOSTOP® таблети содржи лактоза (вид на јаглев хидрат). Пациентите со наследна и толеранција на галактоза, Ларр-лактаза дефицит или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат лекот.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Парацетамол

Антимускринските лекови (пр. пропантелин) ја намалуваат апсорпцијата на парацетамол од дигестивниот систем (а со тоа и почетокот на фармаколошко дејство), додека пак лековите со прокинетики ефект ја забрзуваат ресорпцијата на парацетамол (пр. метоклопрамид и цисаприд).

При конкомитантна употреба со карбмазепин, фенитоин, изонијазид и сулфинил пиразон постои повисок ризик од хепатотоксичен ефект на парацетамол.

Истовремената употреба на парацетамол и зидовудин може да индуцира појава на неутропенија и да го зголеми хепатотоксичниот ефект на лекот.

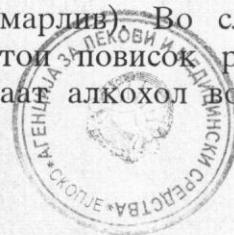
Истовремената употреба со хлорамфеникол може да резултира со токсичен ефект на холарамфеникол (повраќање, хипотензија, хипотермија).

При конкомитантна употреба доаѓа до намалување на ефектот на ламотригин.

При долготрајна употреба на парацетамол може да се зголеми антикоагулантниот ефект на варфарин и другите кумарински препарати со последователно зголемување на ризикот од крварење.

Во исклучителни услови, алкохолот може да доведе до зголемено хепатотоксично дејство на парацетамол.

Континуираната и долготрајна или пак акутна консумација на големи количини алкохол може да резултира со зголемена активност на хепаталниот CYP2E1 систем на ензими, што во случај на истовремена примена на парацетамол може да доведе до зголемена продукција на хепатотоксичен метаболит на парацетамолот. При примена на парацетамол во препорачаните дози ризикот од хепатотоксично дејство на лекот е ист како во останатата популација (занемарлив). Во случај на предозирање со парацетамол, кај алкохоличарите постои повисок ризик од хепатотоксичност во однос на лицата кои не консумираат алкохол во големи количини.



Псеудоефедрин

МАО инхибиторите (на пр. моклобемид, расагилин, селегилин) не смее да се употребуваат истовремено со псеудоефедрин заради ризикот од појава на хипертензивна криза (видете дел 4.3).

Истовремената употреба на псеудоефедрин со други директни или индиректни адренергични агонисти, посебно МАО инхибитори го зголемува ризикот од прекумерен симпатомиметички (периферен) ефект (тахикардија, аритмија, хипертензија, нарушен метаболизам на гликоза и липиди, потенцирање на симптомите на хипертироидизам, слабост, тремор, гадење и повраќање, бледило, зголемено потење, ретенција на урина, зголемени симптоми при хипертрофија на простатата) и централните адренергични ефекти (страв, анксиозност, немир, халуцинации, депресија на ЦНС).

Истовремената апликација на псеудоефедрин и ергот алкалоиди (ерготамин и метисергид) го зголемува ризикот од појава на ерготизам.

Истовремената употреба на псеудоефедрин и антихипертензивни лекови (адренергични невронски блокатори, диуретици и бета блокатори) може да ја намали ефикасноста на антихипертензивната терапија.

При истовремена употреба на псеудоефедрин и гликозиди на дигиталис се зголемува ризикот од појава на срцева аритмија.

Хлорфенамин

Истовремената употреба на хлорфенамин и други антимускарински или антихолинергични лекови го зголемува ризикот од прекумерени периферни антимускарински ефекти (сува уста, заматен вид, зголемен интраокуларен притисок, ретенција на урина, опстипација, зголемен гастричен рефлукс, зголемено потење, хипотензија, аритмија, зголемена вискозност на секретот во респираторниот систем асоцирана со отежнато дишење, зголемени симптоми при хипертрофија на простата) и централни антимускарински ефекти (седација, намалени когнитивни способности, намалена координација, или посебно кај деца и постари лица, психомоторна стимулација, тинитус, тремор, хиперпирексија, конвулзии).

Истовремената употреба на хлорфенамин и фенитоин го зголемува ризикот од токсичен ефект на фенитоинот (атаксија, хиперрефлексија, нистагмус, тремор).

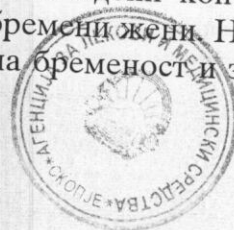
Употребата на лопинавир може да ја зголеми плазма концентрацијата на хлорфенамин малеат.

Хлорфенамин може да го потенцира дејството на другите депресори на централниот нервен систем (пр. алкохол, анксиолитици, хипнотици, трициклични антидепресиви и прокарбазин).

4.6.Бременост и лактација

Бременост

Податоците од студиите изведени кај животни не укажуваат дека лековите од оваа група доведуваат до штетни ефекти кај фетусот. Не се изведени контролирани клинички студии со употреба на лекот RHINOSTOP® кај бремени жени. Не може да се исклучи потенцијалниот ризик при примена за време на бременост и заради тоа



лекот не смее да се употребува кај бремени жени без претходно да се побара совет од доктор.

Доење

Во одсуство на податоци за безбедност на употреба за време на доење RHINOSTOP® не смее да се употребува кај доилки без претходно да се побара совет од доктор.

4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

ΔТригоник, лек со можно влијание врз психофизичките способности (предупредување при управување со моторни возила и машини).

Лекот RHINOSTOP® може да влијае врз психофизичката способност на пациентот и да доведе до зашеметеност (заради присуството на хлорфенамин малеат во составот на лекот). Пациентите треба да се предупредат за овој ефект на лекот во случај да планираат да возат или управуваат со машини.

4.8.Несакани ефекти

Како и сите лекови, RHINOSTOP® може да доведе до појава на несакани ефекти. Според фреквенцијата на јавување несаканите ефекти се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), повремени ($\geq 1/1000, < 1/100$), ретки ($\geq 1/10000, < 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци).

Парацетамол

Честото:

Нарушувања на кожата: исип.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем: констипација, наузеа, повраќање.

Нарушувања на централниот и периферниот нервен систем: главоболка, инсомниа, агитација.

Ретко:

Нарушувања на хематолошкиот систем: тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија.

Нарушувања на имуниот систем: хиперсензитивни реакции (црвенило по кожата, исип по кожата, уртикарија).

Непозната фреквенција

Нарушувања на кожата: Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза.

Псеудоефедрин

Честото:

Нарушувања на кардиоваскуларниот систем: хипертензија, тахикардија.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем: наузеа, повраќање.

Нарушувања на централниот и периферниот нервен систем: главоболка, инсомниа, анксиозност, нервозност, вознемиреност. Кај деца и постари пациенти почесто се јавуваат несакани ефекти на псеудоефедрин врз централниот нервен систем.

Ретко:

Нарушувања на централниот нервен систем: халуцинации.



Нарушувања на кожата: исип, зголемено потење.

Многу рејко

Нарушувања на очите: глауком од затворен агол.

Нарушувања на уринарниот систем: ретенција на урина.

Хлорфенамин

Често:

Нарушувања на централниот нервен систем: зашеметеност, главоболка, намалена психомоторна активност.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем: констипација, дијареа, науzea, повраќање, сува уста.

Нарушувања на ушите: тинитус.

Нарушувања на очите: заматен вид.

Нарушувања на уринарниот систем: ретенција на урина.

Рејко:

Нарушувања на кардиоваскуларниот систем: хипотензија, палпитации, аритмии.

Нарушувања на централниот и периферниот нервен систем: екстрапирамидални симптоми, вертиго, конфузија, депресија, нарушен сон, тремор, конвулзии.

Нарушувања на имуниот систем: хиперсензитивни реакции (вклучително бронхоспазам, ангиоедем, анафилакса, исип и фотосензитивни реакции).

Нарушувања на хематолошкиот систем: нарушувања на крвта.

Нарушувања на хепарот: хепатална дисфункција.

Нарушувања на очите: глауком од затворен агол.

Нејознајна фреквенција

Нарушувања на кожата: ексфолијативен дерматитис.

4.9.Предозирање

Најзначајни потенцијални ефекти на предозирање со RHINOSTOP® се токсичните ефекти на парацетамол, првенствено оштетување на хепаталната функција се до акутна хепатална инсуфициенција. Акутната хепатална инсуфициенција често е проследена и со акутна ренална инсуфициенција. Во многу ретки случаи, при употреба на токсични дози на парацетамол може да се јави акутна ренална инсуфициенција или тешка депресија на централниот нервен систем со кома, без претходна акутна хепатална инсуфициенција.

Предозирањето со RHINOSTOP® може да резултира и со токсични ефекти на псеудоефедрин и /или хлорфенамин (врз кардиоваскуларниот систем, централниот нервен систем).

Знаци и симптоми на предозирање со RHINOSTOP® таблети

Парацетамол

Кај постарите лица, децата, лицата со хепатално оштетување, хроничните алкохоличари, хронично неухранетите пациенти и пациентите на терапија со лекови кои се индуктори на хепаталните ензими постои посебно висок ризик од предозирање со парацетамол. Во овие случаи предозирањето може да има летален исход.

Во текот на првите 24 часа симптомите на предозирање вклучуваат: науzea, повраќање и абдоминална болка. Знаците на хепатално оштетување стануваат



видливи околу 12-48 часа по внес на лекот. Прв знак на хепатално оштетување може да е болка/осетливост во горниот дел на абдоменот додека пак симптоми кои се индикативни за хепатална инсуфициенција се: зголемување на црниот дроб, понекогаш присуство на олигурија, зголемени вредности на билирубинот и хепаталните ензими и продолжено протромбинско време (показатели на оштетена хепатална функција). Како последица на предозирањето може да се јават абнормалности во метаболизмот на гликоза и метаболна ацидоза.

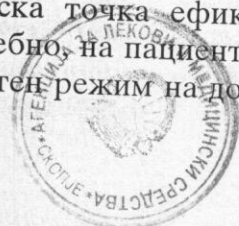
При многу тешка интоксикација, хепаталната инсуфициенција може да прогредира до енцефалопатија, хеморагија, хипогликемија, церебрален едем и смрт. Може да се јави акутна ренална инсуфициенција со акутна тубуларна некроза дури и во одсуство на тешко хепатално оштетување. Симптоми кои укажуваат на ова нарушување се болка во слабините, хематурија и протеинурија. Пријавени се случаи на срцева аритмија и панкреатитис. Докажано е дека вишокот на токсични метаболити на парацетамол (при употреба на препорачаната доза настанува детоксификација од глутатион) иреверзибилно се врзуваат за хепаталното ткиво.

Псеудоефедрин: знаци на труење со псеудоефедрин може да се јават при употреба на доза повисока од највисоката препорачана дневна доза од лекот. Симптоми на предозирање со псеудоефедрин се: повраќање, проширени зеници, хипертензија, тахикардија, вознемиреност и анксиозност. Пријавена е и рефлексна брадикардија како последица на хипертензијата. При тешка интоксикација може да се јави неправилна срцева работа, интракранијална хеморагија, конвулзии, ангинозна болка, миокардијален инфаркт и психоза.

Хлорфенамин: знаци на труење со хлорфенамин малеат може да се јават при употреба на доза повисока од највисоката препорачана дневна доза од лекот. Симптоми на предозирање се: сомнолентност, тахикардија, слаба хипертензија, наузеа, повраќање и антихолинергични ефекти (на пр. Проширени зеници, црвенило на лицето, висока телесна температура и сува уста). При труење со среден интензитет може да се јави вознемиреност, конфузија и халуцинации.

Третман на предозирање со RHINOSTOP®

Во случај на предозирање со RHINOSTOP® од голема важност е брзо да се реагира. Пациентот мора да се хоспитализира, дури и во случаите кога не се присутни значајни симптоми на предозирање. Симптомите може да се ограничени на наузеа и повраќање и да не даваат веродостојна слика за степенот на предозирање ниту пак за ризикот од оштетување на органите. Доколку се применат рано по внес на лекот (за парацетамол до 1 часа по внесот) може да се земе во предвид лаважата на желудник и примената на активен јаглен. Плазматската концентрација на парацетамол треба да се одреди 4 часа по внес на дозата (претходните мерења на концентрацијата не се веродостојни). За парацетамол, специфичен антидот е N-ацетилцистеин. Антидотот треба да се аплицира до 24 часа по внесот на парацетамол а максимален протективен ефект се постигнува 8 часа по апликацијата. По оваа временска точка ефикасноста на антидотот сигнификантно се намалува. Доколку е потребно, на пациентот може да му се даде интравенски N-ацетилцистеин според соодветен режим на дозирање. Во



домашни услови, кај пациенти кои не повраќаат, соодветна замена за N-ацетилцистеин може да е метионин аплициран перорално. За псеудоефедрин и хлорфенамин нема специфичен антидот па третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакофармацевтска група: лекови со дејство врз централниот нервен систем: N02B-"Останати аналгетици и антипиретици", N02BE-"Анилиди".

АТС код: N02BE51 (парацетамол, комбинации, со исклучок на психолептици).

Лекот RHINOSTOP® таблети е комбиниран препарат чии активни супстанции имаат синергистички ефект.

Парацетамол е инхибитор на циклооксигеназа, аналгетик (централен) и антипиретик.

Псеудоефедрин е декстроизомер на ефедрин, индиректен адренергичен агонист кој доведува до вазоконстрикција во слузницата на горните дишни патишта (деконгестив).

Хлорфенамин е антагонист на хистаминските H1 рецептори и на мускаринските рецептори. Ја релаксира мазната мускулатура на респираторниот и гастроинтестиналниот систем, ја спречува вазодилатацијата индуцирана од хистамин и ја намалува пермеабилноста на крвните садови што резултира со намалување на едемот на слузницата и намалена секреција.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Парацетамол

По перорална апликација парацетамол брзо и речиси целосно се апсорбира од гастроинтестиналниот систем, воглавно од тенкото црево. Околу 25% од ресорбираната доза се метаболизира при првото минување низ црниот дроб а по перорална апликација апсолутната биорасположивост на парацетамол изнесува околу 85-98%. Присуството на храна може да го продолжи времето до постигнување на максималната концентрација на лекот во плазмата (C_{max}) но не влијае врз биорасположивоста на лекот. Врзувањето за протеините од плазмата е мало и изнесува околу 10-25%. Парацетамол ја минува крвно-мозочната и преку централна дифузија лекот пенетрира во мозокот и спиналната течност во период од 15-45 минути а максимални концентрации се постигнуваат по 2-4 часа. Парацетамол ја минува плацентарната бариера (7,9 mcg/ml) и се излачува во мајчиното млеко (0,1-1,85%). Лекот навлегува во феталната циркулација 30 минути по ингестијата. Парацетамол се дистрибуира речиси во сите ткива освен во масното ткиво (најмногу во црн дроб и во бубрези) а волуменот на дистрибуција изнесува околу 0,7-1 L/kg кај возрасни лица и 0,7-1,2 L/kg кај деца. Парацетамол се метаболизира првенствено преку црниот дроб а во помал дел преку бубрезите. Главен пат на метаболизам е преку коњугација со глукуронид, сулфат и оксидација преку изоензимите на цитохром P450 системот воглавно преку CYP2E1. Токсичниот реактивен метаболит N-ацетил-p-бензоквинон имин (NAPQI) се создава во тек на оксидативниот метаболизам и потоа се инактивира преку коњугација со

глутатион и создавање на цистеин и меркаптонска киселина. Дополнително, забележани се минорни оксидативни метаболни промени кои резултираат со 3-хидрокси-ацетаминифен и метоксилација со последователно создавање на 3-метокси-ацетаминифен.

Создадените метаболити потоа се коњугираат со глукуронид или сулфат.

Кај пациентите со нарушена функција на хепарот може да е забавен метаболизмот на парацетамол.

Парацетамол се елиминира воглавно преку бубрезите. По перорална апликација околу 90% од внесената доза се елиминира во текот на 24 часа. Парацетамол се елиминира преку урината во форма на метаболити; околу 5% од внесената доза се елиминира во непроменета форма. Мал дел од парацетамол (2,6%) се излачува преку жолчката.

Вкупниот клиренс на парацетамол се проценува на 3-5,5 mL/kg/мин а полуживотот на елиминација е 2-4,5 часа. Парацетамол може да се одстрани од организмот со хемодијализа.

Псеудоефедрин

По перорална апликација псеудоефедринот речиси целосно се ресорбира од гастроинтестиналниот систем а T_{max} изнесува 1,4-2 часа. При истовремена апликација со храна се продолжува T_{max} но храната нема влијание врз биорасположивоста на лекот. Псеудоефедрин се дистрибуира во сите ткива и волуменот на дистрибуција изнесува околу 2,5 L/kg.

Псеудоефедрин ја минува крвно-мозочната и плацентарната бариера и се излачува во мајчиното млеко. Псеудоефедрин се елиминира речиси целосно неизменет преку бубрезите. Полувремето на елиминација е од 5-8 часа при рН на урината од 5,8. Со закиселување на урината (рН 5,0) полуживотот на елиминација се скратува на 3-6 часа а со алкализација (рН 8,0) се продолжува на 9-16 часа. Елиминацијата на лекот е побрза кај деца споредено со возрасни (полуживотот на елиминација изнесува околу 3 часа).

Хлорфенамин

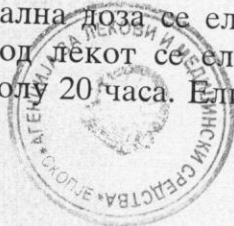
По перорална апликација хлорфенамин речиси целосно се ресорбира од гастроинтестиналниот систем.

По апликација S_{max} се постигнува по 2 часа а при алергиски ринитис по 3-6 часа. Хлорфенамин подлежи на екстензивен метаболизам при првото минување низ црниот дроб а апсолутната биорасположивост му изнесува околу 25-60%.

Околу 60% од лекот е врзан за плазматските протеини. Хлорфенамин се дистрибуира речиси во сите ткива и привидниот волумен на дистрибуција изнесува околу 3 L/kg.

Хлорфенамин ја минува крвно-мозочната а нема податоци дали ја минува плацентарната бариера и дали се излачува во мајчиното млеко. Хлорфенамин се метаболизира во хепарот при што се создаваат 2 инактивни метаболита (дидесметил и монодесметил деривати).

Хлорфенамин се излачуваат претежно преку урината (околу 50%) а во помал дел преку фецесот (<1%). Околу 50% од внесената перорална доза се елиминира во текот на 12 часа по апликацијата при што 3%-18% од лекот се елиминира во непроменета форма. Полувремето на елиминација е околу 20 часа. Елиминацијата



6.3 Рок на употреба
60 месеци.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

PVC/Al блистери.

10 таблети (блистер 1 x 10) /кутија

6.6 Упатство за употреба и ракување со отпадниот материјал
Во согласност со локалните прописи.

6.7 Начин на издавање на лекот

Лекот се издава без лекарски рецепт (БР).

**7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И
НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

Производител: БОСНАЛИЈЕК, фармацевтска и хемиска индустрија, акционерско друштво, Јукичева 53, Сараево, Босна и Херцеговина.

Носител на одобрението за промет во Република Македонија: Претставништво БОСНАЛИЈЕК во Република Македонија, бул. Партизански Одреди бр.101, 1000 Скопје, Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА
НА РЕШЕНИЕТО**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2017, година.

