

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

NOGRIPPIN

paracetamol, oxolamine, chlorpheniramine
капсули

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

NOGRIPPIN капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја капсула содржи:
250 mg парацетамол
100 mg оксоламин цитрат
2 mg хлорфенирамин малеат

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула.

Бел, хомоген прашок во капсула со темно плава капа и светло плаво тело

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

NOGRIPPIN е индициран за симптоматски третман на акутни инфекции на горните дишни патишта.

Тој е комбиниран препарат кој поседува аналгетски, антипиретски, антихистамински и антитусивни ефекти.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање/фреквенција и времетраење на администрацијата:

Деца над 12 годишна возраст и возрасни: Се земаат 1 – 2 капсули 3 пати на ден. Максималната дневна доза е 6 капсули. Не се препорачува надминување на оваа доза.

Деца на возраст помеѓу 6-12 години: 1 капсула може да се зема на 8 часовни интервали на ден. Ако е можно, треба да се преферира употреба на NOGRIPPIN педијатрискиот сируп.

Кај лица кои консумираат алкохол, дневната доза на парацетамол не треба да биде поголема од 2 грама бидејќи постои ризик од хепатотоксичност.

Начин на употреба:

NOGRIPPIN е за перорална употреба. Треба да се зема со многу вода.



Додатни информации за специјални популации

Ренални/хепатални оштетувања:

Потребна е претпазливост кога лекот се администрира кај пациенти со блага до умерена ренална и хепатална дисфункција (видете дел 4.4). Лекот не треба да се користи кај тешка хепатална и ренална инсуфициенција (видете дел 4.3).

Педијатриска популација

Лекот не треба да се користи кај педијатриски пациенти на возраст под 6 години. Кај деца на возраст од 6 – 12 години треба да се користи само по препорака на доктор.

Геријатриска популација

Кај здрави, динамични постари лица, може да се користи вообичаената доза за возрасни, меѓутоа, во случај на било каков ко-морбидитет, дневната доза и интервалите на дозирање треба соодветно да се прилагодат (видете дел 5.2).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

NOGRIPPIN е контраиндициран кај следните случаи:

- Кај пациенти кои се преосетливи на било која активна компонента или ексципиенс на лекот;
- Кај деца на возраст под 6 години;
- Кај пациенти со тешка хепатална (Child-Pugh категорија > 9) и ренална инсуфициенција;
- Кај пациенти кои се на терапија со инхибитори на моноаминооксидаза (пациенти кои земале и/или се уште земаат MAOI (вклучувајќи фуросолидон, антибактериски лек)/RIMA во тек на 14 дена пред употребата на NOGRIPPIN). Истовремената употреба на псевдоефедрин хидрохлорид и лекови од ист тип, може да го зголеми крвниот притисок;
- Аденом на простата, кај кој има ретенција на урина по мокрење;
- Обструкција на вратот на мочниот меур;
- Пилородуоденална обструкција;
- Белодробна болест (вклучувајќи астма);
- Глауком-тесен агол;
- Епилепсија.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

- Кај пациенти кои за прв пат употребуваат парацетамол или кои имаат историја на употреба, може да се јави црвенило на кожата, исип на кожата или кожна реакција при првата или повторувана доза. Ако тоа се случи, пациентот треба да го контактира својот доктор, да прекине со употребата на лекот и да се префрли на алтернативен третман. Пациентот кај кој ќе се јават кожни реакции на парацетамол, не треба никогаш повеќе да го употребува овој лек или било кој друг лек кој содржи парацетамол. Оваа ситуација може да предизвика тешки и потенцијално фатални кожни реакции вклучувајќи Stevens Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP).
- Лекот треба да се користи со претпазливост и под надзор на доктор кај пациенти со анемија, белодробна болест, хепатална и ренална дисфункција. Кај пациентите со историја на претходна хепатална болест, треба периодично да се спроведуваат хепатални функционални тестови при употреба на високи дози, и



при долготраен третман. Во случај на бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин $< 10 \text{ ml/min}$), докторот треба да со претпазливост да земе во предвид односот корист/ризик од употребата на парацетамол. Дозата треба да се прилагоди и пациентот треба континуирано да се следи.

- Пријавен е еден случај на хепатална некроза кај пациент кој земал дневна тераписка доза на парацетамол во тек на една година, а е пријавено и хепатално оштетување кај пациент кој бил краткотрајно предозираан. Хепаталните ензими може да се зголемат, а протромбинското време може да биде продолжено во рамките на 12-48 часа. Меѓутоа, клиничките симптоми може да не бидат присутни се до 1-6 дена по земањето на дозата.
- Кај хронични дневни дози и акутни високи дози може да дојде до хепатално оштетување.
- Поради ризикот од хепатотоксичност, парацетамол не треба да се зема во високи дози подолг временски период од препорачаниот. Пациентите со блага до умерена хепатална инсуфициенција (Child Pugh категорија < 9) треба со претпазливост да употребуваат парацетамол.
- При администрација на парацетамол во тераписки дози, може да дојде до зголемување на серумското ниво на аланин аминотрансфераза (ALT).
- Состојби како што се истовремена употреба на лекови кои го зголемуваат оксидативниот стрес и ги намалуваат резервите на хепатален глутатион со парацетамол во тераписки дози; алкохолизам, сепса или дијабетес мелитус може да го зголемат ризикот од хепатотоксичност.
- Долготрајна употреба на парацетамол во високи дози може да предизвика бубрежни оштетувања.
- Генерално, употребата на парацетамол, особено континуирано во комбинација со други аналгетици, може да предизвика трајно бубрежно оштетување и ризик од бубрежна инсуфициенција (аналгетска нефропатија).
- Употребата на парацетамол кај пациенти со Gilbert's синдром, може да предизвика симптоми како што се жолтица и поизразена хипербилирубинемија. Поради тоа, кај овие пациенти парацетамол треба со претпазливост да се употребува.
- Во случај на хематопоетска дисфункција, треба да се превземат соодветни мерки како што се намалување на дозата и/или зголемување на интервалот на дозирање.
- Лекот треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со астма, хроничен ринитис, хронична уртикарија и особено кај пациенти кои се хиперсензитивни на антиинфламаторни лекови. Кај хиперсензитивни лица, употребата на лекови кои содржат пропиленфензон и парацетамол, ретко биле пријавени кризи на астма и анафилактичен шок.
- Истовремената употреба на парацетамол со средно ниво на алкохол, може да го зголеми ризикот од хепатотоксичност. Треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со алкохоличен хепар.
- Истовремената употреба на NOGRIPPIN и други лекови кои содржат парацетамол, оксоламин цитрат или хлорфенирамин малеат треба да се избегнува.
- Ако се јават нови симптоми после 3-5 дена или ако болката и/или треската не се намалат, пациентите треба да се советуваат да прекинат со употребата на парацетамол и да се консултираат со доктор.
- Кај пациенти со хипертиреозидизам или тиреоидна дисфункција
- Кај пациенти со глауком.
- Кај пациенти со тешка хипертензија или кардиоваскуларно заболување



Оксоламин цитрат

- Пациентите кои користат антикоагуланси треба да го консултираат својот доктор пред да употребат NOGRIPPIN.

Хлорфенирамин малеат

- Хлорфенирамин може да го зголеми ефектот на лековите со централен механизам на дејство (симпатоиметици, антидепресиви).
- Хлорфенирамин може да ги зголеми ефектите на депресорите на централниот нервен систем, како што се алкохол, барбитурати, хипнотици, опиоидни аналгетици, анксиолитици и антипсихотици. Тој може да ги зголеми антимускаринските ефекти на атропин, трицикличните антидепресиви и MAO инхибиторите.
- Хлорфенирамин го инхибира метаболизмот на фенитоин, што може да резултира со фенитоинска токсичност.
- Бидејќи антихистамините може да го маскираат хистаминскиот одговор на кожата, тие треба да се прекинат неколку дена пред алергиските тестови.

Додатни информации за специјални популации

Не се спроведени интеракциони студии.

Педијатриска популација

– Не се спроведени интеракциони студии.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Жени во генеративен период / контрацепција

Лекот треба со претпазливост да се дава кај жени со генеративен потенцијал.

Бременост

Нема доволно податоци за употребата на NOGRIPPIN кај бремени жени.

Студиите на животни се инсуфициентни во однос на ефектите врз бременоста и/или ембрионалниот/феталниот развој и/или породувањето и/или развојот после породувањето.

Потенцијалните ризици за хуманата популација не се познати.

NOGRIPPIN треба да се употребува во текот на бременоста само по препорака на доктор и после разгледување на односот ризик/корист од страна на докторот.

Лактација

Лекот не треба да се користи во периодот на лактација без препорака од доктор.

Хлорфенирамин малеат се излучува во мајчиното млеко во значајни количини. Не е познато дали ова ниво на лекот може да предизвика штетни ефекти, поради што неговата употреба не се препорачува. Хлорфенирамин малеат и другите антихистаминици може да ја инхибираат лактацијата.

NOGRIPPIN треба со претпазливост да се употребува во случај докторот да смета дека користа за мајката е поголема од ризикот по доенчето.

Репродуктивен капацитет/фертилитет

Не се спроведени клинички студии во однос на ефектите на NOGRIPPIN на репродукцијата.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА



NOGRIPPIN може да предизвика поспаност и кај некои пациенти замаеност и сомноленција. Поради тоа, пациентите треба да се советуваат да возат и да ракуваат машини со претпазливост. Поради седативните ефекти на лекот, тој може негативно да влијае на способноста за возење и ракување со машини. Поспаноста може да се зголеми со транквилизатори и алкохолни пијалоци.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Класификацијата на фреквенциите на јавување и извршена на следниот начин: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретко ($< 1/10.000$), непозната (не може да се утврди од достапните податоци).

Несаканите дејства на парацетамол обично се благи. Токсичност е можна кога ќе се земе повеќе од 10 g.

СИСТЕМ ОРГАН КЛАСА	Несакано дејство	ФРЕКВЕНЦИЈА		
		Парацетамол	Оксоламин	Хлорфенирамин
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија	Ретко ¹		Ретко
	Хемолитичка анемија	Ретко		Ретко
	Метхемоглобинемиија	Ретко ¹		Ретко
	Тромбоцитопенија	Ретко ²		Ретко
	Тромбоцитопенична пурпура	Ретко ²		Ретко
	Леукопенија	Ретко ²		Ретко
	Неутропенија	Ретко ²		Ретко
	Панцитопенија	Ретко ²		Ретко
	Агранулоцитоза	Многу ретко		Ретко
Нарушувања на имуниот систем	Алергиски реакции	Ретко		
	Анафилакса	Ретко		
	Lyell'-ов синдром	Многу ретко		
	Бронхоспазам	Непозната		
	Позитивен алергиски тест	Непозната		
	Имуна тромбоцитопенија	Непозната		
Метаболни и нутритивни нарушувања	Анорексија			Ретко
Психијатриски нарушувања	Депресија			Ретко
	Ноќни кошмари			Ретко
	Главоболка	Често		Непозната
	Замаеност	Често		Ретко
	Сомноленција	Често		
	Парестезии	Често		
	Стимулација на централниот нервен	Непозната		



Нарушувања на нервниот систем	систем			
	Енцефалопатија	Непозната		
	Инсомнија	Непозната		
	Тремор	Непозната		
	Иритабилност			Ретко
	Проблеми со концентрацијата			Ретко
	Седација			Непозната
	Парадоксална екцитација кај деца			Непозната
	Конфузиона психоза кај постари пациенти			Непозната
Нарушувања на окото	Заматен вид			Ретко
	Случаи на оптичка илузија кај деца		Ретко	
Нарушувања на увото и лабиринтот	Тинитус			Ретко
Срцеви нарушувања	Тахикардија			Ретко
	Палпитација			Ретко
	Аритмија			Ретко
	Хипотензија			Ретко
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Симптоми на инфекција на горните дишни патишта	Често		
	Астма, вклучувајќи и синдром на анлагезичка астма	Ретко		
	Бронхоспазам	Ретко		
	Густ бронхијален секрет			Ретко
Гастроинтестинални нарушувања	Мачнина	Често	Ретко	Ретко
	Повраќање	Често	Ретко	Ретко
	Диспепсија	Често		Ретко
	Флатуленција	Често		
	Абдоминална болка	Често		Ретко
	Опстипација	Често		
	Гастроинтестинално крварење	Помалку често		
	Дијареа	Ретко		Ретко
	Сува уста			Непозната
	Печење во езофагусот		Ретко	
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени движења на цревата		Ретко	
	Хепатално оштетување	Ретко ¹		
	Хепатитис,			Ретко



	вклучувајќи и жолтица			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Кожен раш	Ретко		
	Чешање	Ретко		
	Уртикарија	Ретко	Многу ретко	Непозната
	Алергиски едем	Ретко		
	Ангиоедем	Ретко		
	Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза	Ретко*		
	Мултиформен еритем	Ретко		
	Stevens-Johnson-ов синдром	Ретко*		
	Токсична епидермална некролиза	Ретко*		
	Алергиски реакции вклучувајќи ексфолијативен дерматитис			Непозната
	Фотосензитивност			Непозната
	Кожни реакции			Непозната
	Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното и коскениот ткиво	Мускулни фасцикулации и дискоординација		
Ренални и уринарни нарушувања	Папиларна некроза	Помалку често ²		
	Уринарна ретенција			Непозната
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Исцрпеност			Ретко
	Стегање во градите			Ретко

¹ Во случај на прекумерна употреба на парацетамол

² Во случај на долготрајна употреба на парацетамол

*Може да има фатални исходи.

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства 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 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Парацетамол

Токсичност е можна кај возрасни кои земале повеќе од 10 g парацетамол. Штетните ефекти на предозирањето се повеќе изразени кај пациентите со не-алкохолно хепатално заболување. Оштетувањето на црниот дроб по предозирање кај деца е релативно ретко. При хепатално клеточно оштетување при предозирање



со парацетамол, нормалниот полуживот на парацетамол (2 часа) обично се продолжува на 4 часа и повеќе. Пријавена е намалена $^{14}\text{CO}_2$ екскреција по ^{14}C -aminopyrine. Ова покажува подобра асоцијација помеѓу предозирање со парацетамол и хепатални клеточни оштетувања отколку плазматските концентрации на парацетамол или полуживотот или конвенционалните хепатални функционални тестови. Може да се јави бубрежна инсуфициенција поради акутна тубуларна некроза која се јавува по фулминантна хепатална инсуфициенција поради парацетамол. Истовремено, нејзината инциденца не е почеста во оваа група на пациенти во споредба со пациентите кои имале фулминантна хепатална инсуфициенција поради други причини.

Ретко може да се види ренална тубуларна некроза заедно со само минимална хепатална токсичност по 2-10 дена од земањето на овој лек. Кај пациентите кои земале голема доза на парацетамол, пријавено е дека хроничната консумација на алкохол придонесува за развој на акутен панкреатитис. Додатно на акутното предозирање, по внесување на повисоки дневни дози, пријавени се хепатални оштетувања и нефротоксични ефекти.

Симптоми: бледило, анорексија, мачнина и повраќање се чести рани симптоми на предозирање со парацетамол. Хепаталната некроза е дозно зависна компликација на предозирање со парацетамол. Може да се зголемат хепаталните ензими, а протромбинското време да се продолжи во рамките на 12 до 48 часа, меѓутоа клиничките симптоми може да не бидат манифестни се до 1-6 дена по земањето на овој лек.

Третман: За да се заштити пациентот од одложена хепатотоксичност, предозирањето со парацетамол треба веднаш да се третира. За таа цел, намалувањето на апсорбцијата (гастрична лаважа или активен јаглен) треба да биде пропратено со интравенска администрација на N-acetylcysteine или перорална администрација на метионин. Ако пациентот повраќа или е применет активен јаглен, метионин не треба да се користи. Максималните плазматски концентрации на парацетамол може да бидат одложени до 4 часа по предозирањето. Поради тоа, со цел да се одреди ризикот од хепатотоксичност, плазматските концентрации треба да се мерат до најмалку 4 часа по земањето на лекот. Додатен третман (додатен перорален метионин или интравенски N-acetylcysteine) треба да се има во предвид врз основа на концентрациите на парацетамол во крвта и времето поминато од употребата на лекот. Кај пациенти кои земале индуктори на хепаталните ензими, кај пациенти кои биле подолг временски период алкохоличари или кај пациенти со хроничен нутритивен дефицит, препорачливо е третманот со N-acetylcysteine да се намали за 30% – 50%, бидејќи овие пациенти може да бидат поосетливи на токсичните ефекти на парацетамол. Третманот на фулминантна хепатална инсуфициенција која може да се јави по предозирање со парацетамол, налага специјален третман.

Оксоламин цитрат

Во литературата е опишан случај на дете на возраст од 3.5 години кое земало 600 mg, имало замаеност и бледило и се опоравило без третман; исто така опишан е и случај на 16-месечно дете кое примило 1300 mg, имало замаеност, повраќање и агитација и се опоравило со третман со седативи и аналептици без последици. Специфичен антидот не постои. Во раниот период, треба да се направи гастрична лаважа и да се администрира симптоматски третман и третман за забрзување на елиминацијата.



Хлорфенирамин малеат

Симптоми: седација, пароксизмална стимулација на CNS, токсична психоза, грчеви, апнеа, конвулзии, антихолинергични ефекти, дистонични реакции и кардиоваскуларен колапс, вклучувајќи аритмија.

Третман: третманот треба да се започне со индукција на повраќање, со гастрична лаважа или сируп од ипекакуана. Потоа, треба да се администрира активен јаглен и да се спроведе катартичен третман за да се намали абсорпцијата. Другите симптоматски и супортивни мерки треба да се превземат со претпазливост врз основа на кардијалната, респираторната, бубрежната и хепаталната функција, како и балансот на течностите и електролитите.

Хипотензијата и аритмиите треба да се третираат. CNS конвулзиите може да се третираат со IV диазепам. Хемоперфузија може да се примени во потешките случаи.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: комбинација на аналгетик-антипиретик (парацетамол), системски антихистаминик (хлорфенирамин малеат) и антитусик (оксоламин цитрат)

АТС код: R05X

Механизам на дејство:

Парацетамол

Парацетамол е аналгетички и антипиретички лек. Се смета дека парацетамол терапевските ефекти ги остварува со инхибиција на синтезата на простагландини, преку инхибиција на ензимот циклооксигеназа. Податоците покажуваат дека е поефикасен инхибитор на централната циклооксигеназа во споредба со периферната циклооксигеназа. Парацетамол поседува аналгетички и антипиретички својства, но манифестира само слаби антиинфламаторни својства. Ова може да се објасни со повисоката содржина на целуларна пероксидаза во инфламираните ткива во споредба со другите ткива и превенцијата на инхибицијата на циклооксигеназа на парацетамол од оваа целуларна пероксидаза.

Хлорфенирамин малеат

Хлорфенирамин малеат е антихистаминик, која ги ублажува симптомите како што се назално празнење, кивање, солзење и чешање на очите преку намалување на капиларниот пермеабилитет.

Оксоламин цитрат

Оксоламин е антиинфламаторен лек. Кашлицата е симптом кој обично потекнува од воспалението и иритацијата на мукозата на респираторниот тракт. Симптоматскиот третман на кашлицата не е главен третман на заболувањето. Оксоламин ги одстранува воспалението на мукозата на респираторниот тракт и треската, болката и спастичката иритација кои се јавуваат како резултат на воспалението; со својот муколитички ефект го разредува секретот. Како резултат на тоа тој делува и на кашлицата и на причинителот на кашлицата.

Бидејќи поседува периферни ефекти, оксоламин не предизвикува несакани ефекти како централните антитусици (опстипација, респираторна депресија, замасност, поспаност, зависност) и не ја инхибира цилијарната подвижност.



Подносливоста е многу добра, а терапевските маргини се широки, не предизвикува несакани ефекти и токсични реакции, дури и при употреба на многу повисоки дози од терапевските дози.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Парацетамол

Апсорбција:

Парацетамол главно се апсорбира од тенките црева со пасивна дифузија. Гастричното празнење е успорувачки фактор за апсорбцијата на перорално администрираниот парацетамол. Максималните плазматски концентрации обично се постигнуваат во рамките на 30 – 90 минути по орална администрација. Бидејќи парацетамол во различни пропорции подлежи на метаболизам при првиот премин, не е целосно присутен во системската циркулација по орална администрација. Показано е дека оралната биорасположивост зависи од администрираната количина на парацетамол. Оралната биорасположивост изнесува 63% по доза од 500 mg, а се зголемува до околу 90% по дози од 1 g или 2 g (во форма на таблети).

Дистрибуција:

Парацетамол рамномерно се дистрибуира во голем број на телесни течности; утврдениот волумен на дистрибуција изнесува 0.95 l/kg. Парацетамол не се врзува во сигнификантна количина за плазматските протеини во примена на терапевски дози. Дистрибуционата кинетик (V_d/F) кај деца е слична со онаа кај возрасните.

Биотрасформација:

Плазматскиот полуживот на парацетамол по терапевски дози изнесува 1.5 – 2.5 часа. Парацетамол се метаболизира во црниот дроб и се идентификувани повеќе метаболити кај хумана популација. Неговите главни метаболити се екскретираат преку урината и се глукуронидни и сулфатни коњугати. Околу 10% од парацетамолот се конвертира до ацетамидокинон, реактивен метаболит кој настанува преку минорен пат со цитохром P-450 комбинираниот функционален оксидазен систем (главно CYP2E1 и CYP3A4). Овој метаболит брзо се коњугира со редуцираниот глутатион и се екскретира како коњугати на цистеин и меркаптурна киселина. Кога парацетамол се зема во големи количини, хепаталниот глутатион може да се намали и да доведе до прекумерна депозиција во хепатоцитите на ацетамидокинон кој ковалентно се врзува за виталните хепатоцелуларни макромолекули, што резултира со хепатална некроза која може да се јави при предозирање.

Елиминација:

По администрација на еднократна доза (1000 mg i.v.), вкупниот телесен клиренс на парацетамол изнесува приближно 5 ml/min/kg. Реналниот клиренс на парацетамол зависи од брзината на уринарниот проток, но не и од вредностите на pH. Помалку од 4% од администрираниот лек се екскретира како непроменет парацетамол. Приближно 85% – 95% од терапевската доза се екскретира со урината како во рамките на 24 часа кај здрави доброволци.

Линеарност/нелинеарност:

Врзувањето на реактивните метаболити на парацетамол за хепаталните клеточни протеини предизвикува хепатоцелуларни оштетувања. Во терапевски дози, овие метаболити се врзуваат за глутатион и формираат нетоксични коњугати. Меѓутоа, при масивно предозирање, хепаталните (стимулација на создавање на глутатион)



SH-донорни резерви се искористуваат, токсични метаболити на лекот се акумулираат во хепарот и се јавува хепатална клеточна некроза, која може да прогредира до хепатална дисфункција проследена со хепатална кома. Фармакокинетиката е линеарна кога се користи согласно препорачаниот режим на дозирање.

Карактеристики кај специјални групи на пациенти

Фармакокинетика кај ренална инсуфициенција: Помеѓу 2 – 8 часа, просечниот плазматски полуживот е ист кај здравите лица и кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, меѓутоа, помеѓу 8 – 24 часа, вредностите на полуживотот се намалени кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Кај хронична бубрежна инсуфициенција, доаѓа до сигнификантна депозиција на глукуронидни и сулфатни коњугати. Поради ограничената регенерација на главното соединение, понекогаш може да дојде до појава на додатна елиминација со акумулација на коњугати на парацетамол кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција. Кај хронична бубрежна инсуфициенција препорачливо е да продолжување на интервалите на дозирање на лекот. Бидејќи плазматското ниво на парацетамол може да се намали при хемодијализа, може да бидат потребни додатни дози на парацетамол како би се обезбедиле терапевско ниво на лекот во крвта.

Фармакокинетика кај хепатална инсуфициенција: Кај пациентите со лесно заболување на црниот дроб плазматскиот полуживот е сличен со оној кај здравите лица, меѓутоа, кај тешка хепатална инсуфициенција тој значајно е продолжен (приближно за 75%). Клиничкото значење на продолжувањето на полуживотот на елиминација не е јасно, бидејќи депозиција на лекот и хепатотоксичност не се потврдени и коњугацијата на глутатион не е намалена кај пациенти со хепатално заболување. Дневна администрација на 4 g парацетамол во тек на 13 дена кај 20 пациенти со хронична стабилна хепатална болест не предизвикала функционални хепатални нарушувања. За парацетамол не е докажано дека е штетен кога се зема во препорачаните дози кај лесно хепатално заболување. Меѓутоа, кај тешко хепатално заболување, плазматскиот полуживот на парацетамол е значајно продолжен.

Фармакокинетика кај постари лица: Разликите кои се регистрирани во фармакокинетските параметри помеѓу помладите и постарите здрави лица не се сметаат за клинички значајни. Додатно, постојат податоци кои покажуваат дека серумскиот полуживот на парацетамол е значајно продолжен (приближно за 84%), а клиреност на парацетамол е намален кај изнемоштени, имобилизирани и постари пациенти во споредба со помладите лица (приближно за 47%).

Фармакокинетика кај деца: Спроведените студии покажуваат дека главниот метаболит на парацетамол е парацетамол сулфат кај новороденчиња на возраст од 0-2 дена и кај деца на возраст од 3-10 години. Податоците од возрасни и деца на возраст од 12 години и постари покажуваат дека главен метаболит глукуронид коњугат. Меѓутоа, не постојат сигнификантни разлики во однос на возраста кај општата брзина на елиминација на парацетамол или во вкупната количина од лекот која се елиминира преку урината.

Хлорфенирамин малеат

Апсорбција



Хлорфенирамин се апсорбира релативно споро од гастроинтестиналниот тракт. По орална администрација, максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рамките на 2.5 – 6 часа.

Биорасположивоста изнесува 25% – 50%.

Дистрибуција

70% од циркулирачкиот хлорфенирамин се врзува за протеините.

Хлорфенирамин широко се дистрибуира во телото, вклучувајќи го и нервниот систем.

Биотрансформација и елиминација

Хлорфенирамин подлежи на метаболизам при првиот премин низ црниот дроб. Постојат изразити индивидуални разлики во фармакокинетиката на хлорфенирамин; неговиот полуживот изнесува 2-43 часа. Хлорфенирамин во голем процент се метаболизира. Негови метаболити се десметил и дидесметил хлорфенирамин. Непроменетиот лек и неговите метаболити главно се екскретираат преку урината.

Оксоламин цитрат

Апсорбција

Кога се администрира орално, тој манифестира антитусифен ефект 1 час по апсорбцијата, а ефектот трае 3-4 часа.

Дистрибуција

Кога се дава орално, тој се дистрибуира во телесните ткива по апсорбцијата. Предизвикува анестезија во аферентните нервни завршетоци преку дифузија, особено бронхијалната мукоза и ја намалува спроводливоста на импулсите.

Биотрансформација

Оксоламин се метаболизира до диетиламин и неутрални деривати со хидролитичка декомпозиција. Еден дел од лекот се екскретира од телото како непроменета молекула.

Елиминација

10% од лекот екскретиран во урината е како непроменет лек, а 0.6% од лекот се неутрални деривати и диетиламин кои настануваат со хидролиза.

Линеарност/нелинеарност

Нема достапни податоци.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Парацетамол

Акутна токсичност

За парацетамол е покажано дека е лесно токсичен по орална администрација кај возрасни стаорци и морски прасиња. Причината за неговата поголема токсичност кај глвци и новородени стаорци е веројатно поради различниот метаболизам на супстанцијата кај глвци и незрелиот хепатален ензимски систем кај новородени стаорци.

Кога се дава во повисоки дози кај кучиња и мачки, тој предизвикува повраќање, поради што леталната доза не може да се одреди кај овие анимални специеси.



Хронична токсичност

По администрација на токсични дози кај експериментални животни, регистрирани се ефектите како што се застој во растот, диурезата, ацидурија и дехидратација и осетливост кон инфекции. Во постморталните испитувања, регистрирано е зголемен крвен проток во абдоминалните органи и иритација на интестиналната мукоза.

Мутаген и тумороген потенцијал

Кај стаорци е регистриран генотоксичен потенцијал при администрација на хепатотоксични дози и овој наод се објаснува не како директен резултат на оштеување на DNA, туку како резултат на индиректна хепатотоксичност / миелотоксичност.

Во 2 годишна студија спроведена кај машки стаорци со диета до 6000 ppm, не се регистрирани наоди во однос на канцерогена активност на парацетамол. Поради зголемената инциденца на мононуклеарна клеточна леукемија, регистрирана е одредна канцерогена активност кај женски стаорци. Во 2 годишната студија спроведена кај глвци со диета до 6000 ppm, резултатите покажале канцерогена активност на парацетамол.

Репродуктивна токсичност

Не е регистрирано зголемување на ембриотоксичниот или тератогениот ризик кај луѓе по екстензивна употреба. Парацетамол исто така се употребува често во текот на бременоста и не се регистрирани негативни ефекти ниту во однос на бременоста, ниту пак кај нероденото дете.

Во хроничните токсиколошки студии спроведени кај животни, пријавено е дека парацетамол предизвикал тестикуларна атрофија и инхибиција на сперматогенезата.

Оксоламин цитрат

Токсиколошките студии спроведени кај разни анимални специеси покажале дека оксоламин добро се поднесува и дека не предизвикува тератогени или мутагени ефекти. Пероралните вредности за LD 50 се движат помеѓу 650 mg/kg – 2500 mg/kg кај различни испитувани анимални специеси.

Хлорфенирамин малеат

Нема доволно претклинички податоци.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

пченкарен скроб
талк (E553b)
магнезиум стеарат(E572)
титаниум диоксид (E171)
индиго кармин FD&C blue no: 2 (E132)
желатин (E441) (говедски)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење наведен на пакувањето.



6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на собна температура под 25°C заштитен од влага.
ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НАДВОР ОД ПОГЛЕД И ДОФАТ ЗА ДЕЦА!!

6.5 ПАКУВАЊЕ

15 капсули во блистер пакување (PVC blister/Aluminium foil)

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ и ДИСПОЗИЦИЈА

Нема посебни барање. Неискористениот лек треба да се отстрани согласно важечката регулатива.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо, Гостивар, Р. Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО
15-9672/14 од 24.11.2014

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2019.