

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

NOGRIPPIN Forte

Paracetamol, oxolamin, chlorpheniramine, pseudoephedrine
филм-обложени таблети

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

NOGRIPPIN Forte

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи:

парацетамол	650.00 mg
оксоламин цитрат	200.00 mg
хлорфенирамин малеат	4.00 mg
псеудоефедрин хидрохлорид	60.00 mg

Ексципиенси:

лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко)	146.70 mg
кроскармелоза натриум	23.43 mg

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бели или речиси бели, обложени, со разделна линија од едната страна, биконвексни, филм-обложени таблети.

Разделната линија има за цел да го олесни кршењето на таблетата за нејзино полесно голтање кога тоа е потребно. Не треба да се користи за делење на таблетата на еквивалентни дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

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

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

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање/фреквенција и времетраење на администрација

Деца на возраст над 12 години и возрасни: Една таблета на секои 6-8 часа по потреба, просечно 3-4 таблети на ден.

Максималната дневна доза изнесува 4 таблети.



Кај лица кои консумираат алкохол, дневната доза на NOGRIPIN Forte не треба да биде поголема од 3 таблети бидејќи постои ризик од хепатотоксичност поради парацетамолот.

Начин на употреба

NOGRIPIN Forte е наменет 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 12 години. Кај деца на возраст од 6 – 12 години се препорачува употреба на NOGRIPIN педијатриски сируп.

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

NOGRIPIN Forte е контраиндициран кај следните случаи:

- Кај пациенти кои се преосетливи на било која активна компонента или ексципиент на лекот;
- Кај деца на возраст под 12 години;
- Кај пациенти со тешка хепатална (Child-Pugh категорија > 9) и ренална инсуфициенција;
- Кај заболувања пропратени со тешка хипертензија и тахикардија;
- Кај пациенти со тешка коронарна артериска болест;
- Кај пациенти кои употребуваат симпатомиметички лекови (деконгестиви, трициклични антидепресиви, супресори на апетитот и психостимуланси слични на амфетамин) и бета блокатори;
- 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 NOGRIPIN Forte). Истовремената употреба на псеудоефедрин 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;
- Пептичен уцер кој предизвикува стеноза;
- 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 пустилоза (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 случај на хепатална некроза кај пациент кој земал дневна терапевска доза на парацетамол во тек на една година, а е пријавено и хепатално оштетување кај пациент кој бил краткотрајно предозиран. 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 терапевски 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 терапевски 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 пропилфензон 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 FORTE и други лекови кои содржат парацетамол, оксоламин цитрат, псеудоефедрин хидрохлорид 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 аритмии.
- Кај пациенти со кардиоваскуларно заболување.
- Кај пациенти со исхемично срцево заболување,
- Кај пациенти со дијабетес мелитус.
- Кај пациенти со хипертиреоидизам.
- Кај пациенти со глауком.
- Кај пациенти со феохромоцитом.
- Кај пациенти со хипертензија.

Иако псеудоефедрин нема сигнификантен пресорен ефект кај нормотензивни пациенти, NOGRIPPIN FORTE треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со блага до умерена хипертензија (видете ги деловите 4.3. и 4.5.). Кај пациентите со неконтролирана хипертензија, ефектот на NOGRIPPIN FORTE на крвниот притисок треба да се следи.

- Кај пациенти со хипертрофија на простатата (хиперплазија) и дисфункција на мочниот меур.
- Лекот треба да се прекине во случај на халуцинации, иритабилност, нерегуларен сон.
- Кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција и бубрежна инсуфициенција, заедно со кардиоваскуларна болест.
- Кај пациенти > 60 годишна возраст.
- Употреба кај пациенти со дијагностициран или суспектно продолжен QT синдром и Torsades de Pointes треба да се избегнува.
- Кај пациенти со церебрална атеросклероза,
- Кај пациенти со идиопатска ортостатска хипотензија.
- Кај пациенти со бронхитис, бронхиектазии.

При употреба на симпатомиметски лекови, вклучувајќи го и псеудоефедрин хидрохлорид, ретко бил пријавуван постериорен реверзибилен енцефалопатски синдром (RCVS). Пријавените симптоми вклучувале: ненадејна главоболка, мачнина, повраќање и визуелни нарушувања. Најголем број од случаите се опоравиле со соодветен третман во тек на неколку дена. Псеудоефедрин хидрохлорид треба веднаш да се прекине во случај на појава на знаци и симптоми за PRES/RCVS.

Децата и постарите лица се повеќе осетливи на невролошките антихолинергични несакани ефекти и парадоксалната експитација (симптоми како што се зголемена енергија, иритабилност, нервоза).



- Медицинскиот производ содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, *lapp lactose* дефициентност или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Парацетамол

- Лековите кои што го успоруваат празнењето на желудникот како што е пропантелин, може да ја успорат апсорбцијата на парацетамол, поради што парацетамол може да ги манифестира своите дејства покасно од очекуваното.
- Лековите кои што го забрзуваат празнењето на желудникот како што е метоклопрамид, може да ја забрзаат апсорбцијата на парацетамол, поради што парацетамол може да ги манифестира своите дејства побрзо од очекуваното.
- Истовремената употреба на лекови како што се некои хипнотици и антиепилептични лекови (глутетимид, фенобарбитон, фенитоин, карбамазепин и др.) или рифампицин кој предизвикува индукција на митохондријалните хепатални ензими, со еднократни безопасни дози на парацетамол, може да предизвика оштетувања на црниот дроб. Во случај на прекумерна консумација на алкохол, употребата на парацетамол може да предизвика оштетувања на хепарот дури и со терапевтски дози.
- Комбинираната употреба на парацетамол со хлорамфеникол, може да зголеми полуживотот на елиминација на хлорамфеникол, а со тоа и да го зголеми ризикот од токсичност со овој лек.
- Парацетамол (или неговите метаболити) влијае на ензимите кои имаат улога во синтезата на витамин К зависниот фактор на коагулација. Интеракциите помеѓу парацетамол и варфарин или кумаринските деривати може да ги зголеми вредностите на INR (International Normalized Ratio) и ризикот од крварење. Поради тоа, пациентите кои употребуваат перорални антикоагуланти не треба да употребуваат подолго време парацетамол без медицински надзор и контрола.
- 5-хидрокситриптаминов серотонин тип 3 рецепторните антагонисти тропisetрон и гранisetрон може да го супримираат аналгетскиот ефект на парацетамол комплетно со фармакодинамска интеракција.
- Истовремената употреба на парацетамол и азидотимидин (AZT-zidovudine) ја зголемува тенденцијата кон неутропенија. Поради тоа, парацетамол и AZT не треба да се употребуваат истовремено освен ако тоа не го советува доктор.
- Препорачливо е да се избегнува комбинирана терапија со повеќе од еден аналгетик. Има малку податоци кои укажуваат на дополнителна корист од комбинацијата за пациентот, а најчесто комбинацијата ја зголемува појавата на несакани ефекти.
- Брзината на апсорбцијата на парацетамол може да се зголеми со метоклопрамид или домперидон, а намалување со холестирамин.
- Кантарионот (*Hypericum perforatum*) може да го намали плазматското ниво на парацетамол.
- Брзината на апсорбцијата на парацетамол може да се намали со истовремено земање со храна.

Оксоламин цитрат

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

Хлорфенирамин малеат



- Хлорфенирамин може да го зголеми ефектот на лековите со централен механизам на дејство (симпатомиметици, 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 маскират хистаминскиот одговор на кожата, тие треба да се прекинат неколку дена пред алергиските тестови.

Псеудоефедрин HCl

- NOGRIPPIN FORTE не треба да се дава кај пациенти кои земаат MAOI/RIMA. Неговата истовремена употреба со трициклични антидепресиви, супресори на апетитот, симпатомиметички лекови (деконгестиви, супресори на апетитот и психостимуланси слични на амфетамин) и инхибитори на моноаминооксидаза (вклучувајќи го и фуразолидон), кои влијаат на катаболизмот на симпатомиметичките амини, може понекогаш да го зголеми крвниот притисок (видете дел 4.3).

Истовремената употреба со моклобемид и окситоцин може да го зголеми крвниот притисок.

Бидејќи NOGRIPPIN FORTE содржи псеудоефедрин HCl, тој делумно ги менува ефектите на хипотензивните лекови блокирајќи ја симпатичната активност како што се бретилиум, бетанидин, гванетидин, дебрисоквин, метилдопа и алфа и бета адренергичните блокатори. Кардијалните гликозиди може да предизвикаат ризик од дисритмија, а ергот алкалоидите може да предизвикаат ризик од ерготизам.

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 FORTE 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 FORTE 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.



Псеудоефедрин хидрохлорид се излачува во мајчиното млеко во мали количини, меѓутоа, нивото на неговите ефекти не е познато кај доенчињата. Утврдено е дека 0.5% – 0.7% од еднократната доза на псеудоефедрин хидрохлоридот даден на мајката се елиминира во мајчиното млеко во рок од 24 часа. Хлорфенирамин малеат се излачува 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 FORTE 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 FORTE на репродукцијата.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

NOGRIPPIN FORTE 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	Псеудоефедрин
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија	Ретко ¹		Ретко	
	Хемолитичка анемија	Ретко		Ретко	
	Метхемоглобинемија	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	Нервоза				Често
	Инсомнија				Често
	Замор				Помалку често
	Агресивност				Помалку често
	Агитација				Помалку често
	Халуцинации				Ретко ³
	Параноидна делузија				Ретко
	Експитабилност				Ретко
	Депресија			Ретко	
	Ножни кошмари			Ретко	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Често		Непозната	Непозната
	Замаеност	Често		Ретко	
	Сомноленција	Често			
	Парестезии	Често			
	Стимулација на централниот нервен систем	Непозната			
	Енцефалопатија	Непозната			
	Инсомнија	Непозната			
	Тремор	Непозната			
	Поспаност				Често
	Иритабилност			Ретко	Непозната
	Анксиозност				Непозната
	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 лабириното	Тинитус			Ретко	
Срцеви нарушувања	Тахикардија			Ретко	Ретко
	Хипертензија				Ретко
	Други срцеви дизритмии				Ретко
	Палпитација			Ретко	
	Аритмија			Ретко	
	Хипотензија			Ретко	



Васкуларни нарушувања	Зголемен крвен притисок				Ретко ⁴
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Симптоми на инфекција на горните дишни патишта	Често			
	Астма вклучувајќи и синдром на анлагеизичка астма	Ретко			
	Бронхоспазам	Ретко			
	Густ бронхијален секрет			Ретко	
Гастроинтестинални нарушувања	Мачнина	Често	Ретко	Ретко	Често
	Повраќање	Често	Ретко	Ретко	Често
	Диспепсија	Често		Ретко	
	Флатуленција	Често			
	Абдоминална болка	Често		Ретко	
	Опстипација	Често			
	Гастроинтестинално крварење	Помалку често			
	Дијареа	Ретко		Ретко	
	Сува уста			Непозната	Често
	Печење во езофагусот		Ретко		
	Зголемени движења на цревата		Ретко		
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатално оштетување	Ретко ¹			
	Хепатитис вклучувајќи и жолтица			Ретко	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Кожен раш	Ретко			Ретко
	Пруритус	Ретко			
	Уртикарија	Ретко	Многу ретко	Непозната	
	Алергиски едем	Ретко			
	Ангиедем	Ретко			
	Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза	Ретко*			
	Мултиформен еритем	Ретко			
	Stevens-Johnson-ов синдром	Ретко*			
	Токсична епидермална некролиза	Ретко*			
	Хиперсензитивни реакции				Ретко



	Вкрстена реактивност со други симпатомиметици				Ретко
	Алергиски дерматитис				Ретко ⁵
	Алергиски реакции вклучувајќи ексфолијативен дерматитис			Непозната	
	Фотосензитивност			Непозната	
	Кожни реакции			Непозната	
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното и коскениот ткиво	Мускулни фасцикулации и дискоординација			Непозната	
Ренални и уринарни нарушувања	Папиларна некроза	Помалку често ²			
	Дизурија				Помалку често
	Уринарна ретнеција			Непозната	Помалку често
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

³ Особено кај деца

⁴ Регистрирано е зголемување на систолниот крвен притисок. Ефектот на псеудоефедрин хидрохлорид на крвниот притисок во терапевтски дози не е клинички сигнификантен.

⁵ По употреба на псеудоефедрин хидрохлорид, пријавени се разни алергиски кожни реакции со/без системски реакции како што се бронхоспазам, ангиоедем.

⁶ Уринарна ретнеција кај машки пациенти (претходна историја на хиперплазија на простата може да биде предиспонирана)

*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-циротично алкохолично 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 ¹⁴CO₂ екскреција по ¹⁴C-аминапорурин. 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 потешки случаи.

Псеудоефедрин хидрохлорид

Симптоми: при предозирање со псеудоефедрин хидрохлорид, може да бидат присутни симптоми од страна на централниот нервен систем и кардиоваскуларниот систем како што се експитација, иритабилност, халуцинации, хипертензија и аритмии. Во потешки случаи може да се развијат психози, конвулзии, кома и хипертензивни кризи. Серумското ниво на калиум може да биде намалено поради неговиот зголемен интрацелуларен трансфер.

Третман: треба да се превземат мерки за поддршка и заштита на респирацијата и контрола на конвулзиите. Ако е индицирано треба да се примени гастрична лаважа. Бета блокаторите може да ги подобрат кардиоваскуларните компликации и хипокалемијата. По потреба, може да се примени закиселување на урината или дијализа за забрзување на екскрецијата на псеудоефедрин хидрохлорид.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: комбинација на аналгетик-антипиретик (парацетамол), системски назален деконгестив (псеудоефедрин хидрохлорид), 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 сиклооксигеназа 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.

Хлорамфеникол малеат

Хлорамфеникол 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 ентиинфламаторен 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, замаеност, 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.

Псеудоефедрин хидрохлорид

Псеудоефедрин хидрохлорид поседува директна или индиректна симпатомиметичка активност и е ефикасен деконгестив на горниот респираторен тракт. Псеудоефедрин хидрохлорид има помал ефект од ефедринот во зголемувањето на систолниот крвен притисок и предизвикувањето на тахикардија, а исто така има помал ефект и во стимулацијата на централниот нервен систем. Псеудоефедрин го манифестира својот 4-часовен деконгестивен ефект во тек на 30 минути.

Покажано е дека 60 mg псеудоефедрин хидрохлорид е ефикасен назален деконгестив кај здрави лица, кај пациенти со настинка и ринитис и кога се проценувал преку назалниот проток на воздух по администрација на хистамин кај пациенти со алергиски ринитис.

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. Покажано 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 кинетика (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 меркаптуран 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 и знесува приближно 5 ml/min/kg. Реналниот клиренс на парацетамол зависи од брзината на уринарниот проток ноне и од вредностите на pH. Помалку од 4% од администрираниот лек се екскретира како непроменет парацетамол. Приближно 85% – 95% од тераписката 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 тераписки 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 исит 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 тераписко 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 трект. 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 нервиот 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 процен 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% лекот екскретираниот лек во урината е како непроменет лек, а 0.6% од лекот лекот се неутрални деривати и диетиламин кои настануваат со хидролиза.



Линеарност/нелинеарност
Нема достапни податоци.

Псеудоефедрин хидрохлорид

Апсорбција

По орална администрација псеудоефедрин хидрохлорид се апсорбира брзо и комплетно од гастроинтестиналниот тракт без било каков пресистемски метаболизам. Кај здрави возрасни доброволци, по администрација на 60 mg псеудоефедрин хидрохлорид, максимални плазматски концентрации од 180 ng/ml (C_{max}), се постигнуваат по приближно 1.5 часа (T_{max}).

Дистрибуција

Вкупниот волумен на дистрибуција (V_d/F) на псеудоефедрин хидрохлорид изнесува приближно 2.8 l/kg.

Биотрансформација

Плазматскиот полуживот ($t_{1/2}$) на псеудоефедрин хидрохлорид изнесува приближно 5.5 часа. Псеудоефедрин хидрохлорид се метаболизира во многу мала количина кај мажите, а приближно 90% се екскретира како непроменет. Приближно 1% од лекот се метаболизира во црниот дроб и се конвертира до норпсеудоефедрин преку N-деметилација.

Елиминација

Псеудоефедрин хидрохлорид и неговите метаболити се екскретираат преку урината; 55% – 90% од дозата се екскретира како непроменета. Вкупниот телесен клиренс (Cl/F) на псеудоефедрин хидрохлорид изнесува 7.5 ml/min/kg. Стапката на константата на елиминација изнесува приближно 0.13 h⁻¹. При ацидификација на урината, брзината на уринарната екскреција на псеудоефедрин се зголемува. Спротивно на тоа, кога pH на урината се зголемува, брзината на уринарната екскреција се намалува.

Бубрежната инсуфициенција го зголемува плазматското ниво на псеудоефедрин хидрохлорид.

Екскрецијата преку бубрезите зависи од уринарната pH. При низок pH на урината, тубуларната реапсорбција е минимална и брзината на уринарниот проток не влијае на клиренс. Спротивно на тоа, при висок pH (> 7.0), псеудоефедрин хидрохлорид обично се реапсорбира од реналните тубули и реналниот клиренс зависи од брзината на уринарниот проток.

Карактеристики кај специјални групи на пациенти

Ренална инсуфициенција:

Реналната инсуфициенција доведува до зголемување на плазматските нивоа. Не се спроведени специфични студии со псеудоефедрин хидрохлорид кај бубрежна инсуфициенција. Меѓутоа, кај пациенти со бубрежна инсуфициенција од различен степен, по еднократна администрација на псеудоефедрин во доза од 60 mg + 8 mg капсули акривастин, вредностите на C_{max} value за псеудоефедрин хидрохлорид биле зголемени за 1.5 пати кај пациентите со умерена до тешка бубрежна инсуфициенција во споредба со здравите доброволци. Вредностите за T_{max} не се разликувале кај пациентите со бубрежни заболувања. Полуживотот бил зголемен за 3 – 12 пати, кај блага до тешка бубрежна инсуфициенција, соодветно, во споредба со здравите доброволци.



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.

Псеудоефедрин хидрохлорид

Во *in vivo* и *in vitro* испитувањата спроведени на бактерии и кај цицачи, псеудоефедрин хидрохлорид е најдено дека не е генотоксичен.

Нема доволно податоци во однос на тоа дали псеудоефедрин хидрохлорид поседува канцероген потенцијал или не.

Псеудоефедрин хидрохлорид не манифестирал никаков тератоген ефект со перорални дози до 432 mg/kg/ден кај староци или до перорални дози до 200 mg/kg/ден кај зајаци.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко)
кроскармелоза натриум
хидроксипропил целулоза (E463)
магнезиум стеарат (E572)
хидроксипропил метил целулоза (E464)
полиетилен гликол
полисорбат
титаниум диоксид (E171)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

24 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 во оригиналното пакување, .

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НАДВОР ОД ПОГЛЕД И ДОФАТ ЗА ДЕЦА!!

6.5 ПАКУВАЊЕ

10 филм-обложени таблети во Aluminium foil/Ораque PVC блистери/кутија.

20 филм-обложени таблети во Aluminium foil/Ораque PVC блистери/кутија

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, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

15-9670/14 од 24.11.2014 за 10 филм-обложени таблети

15-9671/14 од 24.11.2014 за 20 филм-обложени таблети

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2019.

