

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

RHINOSTOP tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

paracetamola	251,00 mg
pseudoefedrinklorida	61,20 mg
klorfenaminmaleata	2,54 mg

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 83,00 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta, bijele boje, okruglog oblika, ravnih, neoštećenih bridova, s utisnutim nazivom "RHINOSTOP" na jednoj strani, promjera 12 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ublažavanje simptoma nazalne i sinusne kongestije, praćene drugim simptomima prehlade, gripe ili alergijskog rinitisa (pojačana sekrecija iz nosa, kihanje, crvenilo nosa i očiju, osjećaj peckanja i pojačano suzenje očiju, bol u području sinusa, glavobolja, povišena tjelesna temperatura i sl.).

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i djece starije od 12 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 1 tableta svakih 6 sati, prema potrebi. Najveća dnevna doza je 4 tablete na dan.

Lijek je namijenjen za kratkotrajnu primjenu. Ako se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju nakon 3 dana, bolesnici se trebaju obratiti liječniku nakon 3 dana. Ne preporučuje se kontinuirana primjena dulja od 5 dana.

U situacijama kada je prisutan samo jedan od gore navedenih simptoma, preferira se primjena lijeka koji sadrži jednu djelatnu tvar.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost RHINOSTOP tableta u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: U bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se da razmak između pojedinačnih doza RHINOSTOP tableta bude 8-12 sati. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smiju uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smiju uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Potrebna je primjena opreza, osobito u krhkih, nepokretnih starijih osoba ili u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Način primjene:

RHINOSTOP tablete namijenjene su za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari i/ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- kardiovaskularne bolesti uključujući hipertenziju
- teška koronarna ishemija
- teška hipertireoza
- primjena lijeka u bolesnika na terapiji MAO inhibitorima, odnosno primjena lijeka unutar razdoblja od 14 dana nakon prekida primjene MAO inhibitora (vidjeti dio 4.5)
- aktivni peptički ulkus
- akutni srčani infarkt
- teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje funkcije bubrega
- trudnoća i dojenje
- istodobna primjena drugih simpatomimetičkih dekongestiva
- diabetes mellitus
- feokromocitom
- glaukom zatvorenog kuta
- primjena beta-blokatora (vidjeti dio 4.5)
- istodobna primjena dihidroergotamina (vidjeti dio 4.5)
- djeca mlađa od 12 godina

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučene doze RHINOSTOP tableta ne smiju se prekoračiti. U slučaju prekoračenja doze, potrebno je obratiti se liječniku čak i ako nema subjektivnih tegoba, zbog mogućih odgođenih štetnih učinaka na jetru.

Uz primjenu RHINOSTOP tableta ne smiju se uzimati drugi lijekovi koji sadrže paracetamol ili oralne dekongestive nosne sluznice.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji primjenjuju maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Pri primjeni RHINOSTOP tableta potreban je poseban oprez u bolesnika s okluzivnim vaskularnim bolestima, astmom, oštećenom jetrenom ili bubrežnom opstrukcijom žučnih vodova, hipertrofijom prostate, urinarnom retencijom, piloroduodenalnom opstrukcijom, deficitom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, srčanim aritmijama, anoreksijom nervozom, povišenim intrakranijalnim tlakom ili cerebralnim oštećenjem, nakon transplantacije jetre, te u oboljelih od HIV infekcije koji se liječe zidovudinom.

Rizik oštećenja jetre paracetamolom veći je u osoba koje konzumiraju alkohol. Potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola tijekom primjene RHINOSTOP tableta.

Premda u normotenzivnih bolesnika nije nađen učinak povišenja krvnog tlaka vezan uz pseudoefedrin, bolesnici s hipertenzijom lijek moraju uzimati pod nadzorom liječnika.

Bolesnici koji koriste antihipertenzive i/ili antidepresive trebaju potražiti savjet liječnika specijaliste.

Lijek sadrži antihistaminik koji primijenjen u uobičajenoj dozi može uzrokovati nuspojave koje su različite ovisno o vrsti bolesnika odnosno lijeka, a najčešće uključuju sedaciju i pospanost (vidjeti dio 4.7).

Poseban oprez je potreban pri određivanju doze u bolesnika starije životne dobi, zbog njihove veće osjetljivosti na lijekove ove vrste. Može biti pojačan učinak lijeka na središnji živčani sustav.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije, kao što je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin. Ovo akutno izbijanje pustula može se javiti unutar prva 2 dana liječenja, s vrućicom i brojnim malim, uglavnom ne-folikularnim pustulama koje nastaju na široko rasprostranjenom edematoznom eritemu, a uglavnom su lokalizirane na kožnim naborima, trupu i gornjim ekstremitetima. Bolesnike treba pažljivo nadzirati. Ako se uoče znakovi i simptomi kao što su pireksija, eritem ili mnoštvo malih pustula, primjena lijeka treba se prekinuti i, ako je potrebno, poduzeti prikladne mjere.

Ishemijski kolitis

Kod primjene pseudoefedrina zabilježeno je nekoliko slučajeva ishemijskog kolitisa. U slučaju pojave iznenadne boli u abdomenu, rektalnog krvarenja ili drugih simptoma ishemijskog kolitisa, bolesnik mora prekinuti primjenu pseudoefedrina i zatražiti liječnički savjet.

Ishemijska optička neuropatija

Prijavljeni su slučajevi ishemijske optičke neuropatije kod primjene pseudoefedrina. Treba prekinuti primjenu pseudoefedrina ako dođe do iznenadnog gubitka vida ili smanjenja oštine vida kao što je skotom.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paracetamol

Aktivni ugljen, kolestiramin, antacidi i antimuskarinski lijekovi (npr. propantelin) mogu usporiti apsorpciju paracetamola iz probavnog trakta, dok je lijekovi s prokinetskim učinkom, (npr. metoklopramid) mogu ubrzati. Opijatni analgetici usporavaju apsorpciju i smanjuju bioraspoloživost paracetamola. Induktori jetrenih enzima, poput rifampicina, fenitoina i hidantoina ubrzavaju eliminaciju paracetamola i smanjuju mu bioraspoloživost, dok inhibitori enzima, poput ranitidina i cisaprida usporavaju eliminaciju i povećavaju bioraspoloživost paracetamola. Nema dokaza da bi bilo koja od ovih farmakokinetičkih interakcija uzrokovala klinički mjerodavne promjene učinkovitosti/neškodljivosti paracetamola ni da bi zahtijevala prilagođavanje doze paracetamola.

Alkohol može povećati rizik od hepatotoksičnosti paracetamola, ali samo u iznimnim uvjetima. Neprekidna i dugotrajna konzumacija većih količina alkohola, ili pak akutna konzumacija većih količina mogu rezultirati pojačanom aktivnošću CYP2E1, što, ako se istodobno primjeni paracetamol, može rezultirati pojačanom produkcijom hepatotoksičnog metabolita paracetamola. Ako se paracetamol uzima u rasponu preporučenih doza, rizik od hepatotoksičnosti nije veći nego u ostaloj

populaciji (praktično je zanemariv). Međutim, u slučaju predoziranja paracetamolom, rizik od hepatotoksičnosti je veći negoli u osoba koje ne konzumiraju prekomjerno alkohola.

Postoje naznake da bi rizik od hepatotoksičnosti paracetamola mogao biti povećan u bolesnika s HIV – infekcijom liječenih zidovudinom.

Oštećenje jetrene funkcije prekomjernom dozom paracetamola može pojačati učinke peroralnih antikoagulansa s posljedičnom povećanom sklonošću krvarenju. Povećana sklonost krvarenju moguća je u osoba liječenih peroralnim antikoagulansima čak i kada prekomjerna doza paracetamola nema hepatotoksičnog učinka.

S druge strane, nema naznaka da bi primjena paracetamola u preporučenim dozama utjecala na sklonost krvarenju u osoba na kroničnoj terapiji peroralnim antikoagulansima. Ipak, u takvih se bolesnika preporučuje posebno paziti da se paracetamol ne predozira, primjenu paracetamola ograničiti na što kraće vremensko razdoblje, izbjegavati najveće preporučene doze paracetamola i tijekom primjene paracetamola pratiti pokazatelje koagulacije.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

Pseudoefedrin

Ovaj lijek se ne smije davati bolesnicima koji se liječe inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI), kao i tijekom 14 dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena pseudoefedrina i drugih izravnih ili neizravnih adrenergičkih agonista, posebno inhibitora MAO, povećava rizik od prekomjernih simpatomimetičkih (perifernih) učinaka (tahikardija, aritmije, hipertenzija, poremećaji metabolizma glukoze i lipida, pojačavanje simptoma hipertireoze, slabost, tremor, mučnina i povraćanje, bljedilo, pojačano znojenje, retencija urina, pojačane tegobe uslijed hipertrofije prostate) i središnjih adrenergičkih učinaka (strah, anksioznost, nemir, halucinacije ili depresija središnjeg živčanog sustava).

Istodobna primjena pseudoefedrina i ergot alkaloida dovodi do povećanog rizika pojave ergotizma stoga je ista kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), dok je uz istodobnu primjenu s oksitocinom povećan rizik od hipertenzije.

Lijek se ne smije uzimati istodobno s beta-blokatorim (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena pseudoefedrina i antihipertenziva (blokatori adrenergičkih neurona i beta blokatori) može rezultirati smanjenjem hipotenzivnih učinaka.

Citrati i natrijev bikarbonat smanjuju eliminaciju i produžavaju vrijeme djelovanja pseudoefedrina.

Pseudoefedrin povećava učinak antikolinergika (kao što su triciklički depresivi).

Rizik od srčanih aritmija povećan je pri istodobnoj primjeni pseudoefedrina i glikozida digitalisa ili kokaina, te pri primjeni pseudoefedrina istodobno s inhalacijskim anestheticima ili nedugo nakon njih.

Klorfenamin

Klorfenamin se u visokom stupnju veže za proteine plazme. Barem teorijski, to bi moglo biti mjesto potencijalne interakcije s peroralnim antikoagulansima, no nema kliničkih opažanja koja bi uputila na povećan rizik od veće sklonosti krvarenju pri istodobnoj primjeni klorfenamina i peroralnih antikoagulansa.

Istodobna primjena klorfenamina i fenitoina povećava rizik od fenitoinске toksičnosti (ataksija, hiperrefleksija, nistagmus, tremor).

Istodobna primjena klorfenamina i drugih lijekova s antimuskarinskim djelovanjem povećava rizik od prekomjernih antimuskarinskih učinaka, i to perifernih (suha usta, zamućen vid, porast očnog tlaka, retencija urina, zatvor, pojačan gastrični refluks, pojačano znojenje, hipotenzija i nepravilni srčani otkucaji, viskozija sekrecija u dišnom sustavu s otežanim disanjem, pojačane smetnje uslijed hipertrofije prostate) i središnjih (sedacija, smanjenje kognitivnih funkcija, gubitak koordinacije i posebno u djece i starijih, psihomotorička stimulacija, tinitus, tremor, hiperpireksija, konvulzije).

Klorfenamin može pojačati učinke drugih depresora središnjeg živčanog sustava – alkohola, benzodiazepina, opioidnih analgetika, hipnotika, barbiturata, tricikličkih antidepresiva, inhibitora MAO i neuroleptika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Nema kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene ovog lijeka u trudnica.

Rizik uzimanja lijeka tijekom trudnoće i dojenja ne može se isključiti, stoga se ovaj lijek ne smije primjenjivati bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Dojenje: Sigurnost primjene djelatnih tvari ovog lijeka tijekom dojenja nije utvrđena stoga se ovaj lijek ne smije uzimati tijekom razdoblja laktacije bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uzimanje RHINOSTOP tableta malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Lijek može utjecati na psihofizičke sposobnosti (*sedacija*) zbog sadržaja klorfenaminmaleata, te bolesnika na to treba upozoriti ukoliko upravlja vozilom ili strojem.

4.8. Nuspojave

Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Paracetamol

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, neutropenija.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: konstipacija, mučnina, povraćanje.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: kožne reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija (akutna generalizirana egzantemska pustuloza, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Kronična primjena visokih doza nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključivši derivate p-aminofenola, može uzrokovati intersticijski nefritis (tzv. analgetska nefropatija). No, prema raspoloživim podacima, nema dokaza da bi dugotrajna primjena paracetamola povećavala rizik od zatajenja bubrega ili rizik od ubrzanja progresije kroničnog zatajenja bubrega.

Pseudoefedrin

Srčani poremećaji

Rijetko: tahikardija i/ili palpitacija, hipertenzija

Vrlo rijetko: nepravilni srčani otkucaji, bradikardija.

Opisano je, sveukupno, svega nekoliko slučajeva anginoznih napadaja ili infarkta miokarda, odnosno ishemijskog moždanog udara u bolesnika koji su primali peroralni pseudoefedrin.

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko: pojačavanje simptoma hipertireoze.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: mučnina, povraćanje.

Nepoznato: ishemijski kolitis.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: kožne reakcije (osip), reakcije preosjetljivosti (moguća je i križna preosjetljivost s drugim simpatomimeticima).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: poremećaj metabolizma glukoze i/ili lipida.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: nemir, nesanica.

Vrlo rijetko: mišićni tremor ili slabost, iritabilnost, anksioznost, ekscitabilnost, halucinacije i paranoidne deluzije.

Središnji učinci pseudoefedrina nešto su češći u djece i starijih osoba.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: retencija urina, pojačavanje tegoba hipertrofije prostate.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: bljedilo kože, pojačano znojenje.

Nepoznato: teške kožne reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP).

Poremećaji oka

Nepoznato: ishemijska optička neuropatija.

Klorfenamin

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: poremećaji krvi.

Srčani poremećaji

Rijetko: hipotenzija, palpitacije, aritmija.

Poremećaji oka

Rijetko: zamućen vid.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: suhoća usta, opstipacija, mučnina.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: disfunkcija jetre.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: reakcije preosjetljivosti.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: sedacija (od blage sedacije do dubokog sna), vrtoglavica, gubitak koordinacije pokreta, smanjenje kognitivne sposobnosti (ovi učinci klorfenamina tipično nestaju nakon nekoliko dana primjene), ekstrapiramidni poremećaji motorike, omaglica, konfuzija, depresija, poremećaji spavanja, tremor, konvulzije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: retencija urina.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Rijetko: otežano disanje (zbog viskoznoeg sekreta u donjim dišnim putevima).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Najvažnije potencijalne posljedice predoziranja RHINOSTOP tabletama su toksični učinci paracetamola – prvenstveno oštećenje jetrene funkcije sve do potpunog akutnog zatajenja jetre. Akutno zatajenje jetre nerijetko je praćeno i akutnim zatajenjem bubrega. Izrazito rijetko, toksične doze paracetamola mogu i bez akutnog zatajenja jetre uzrokovati akutno zatajenje bubrega ili tešku depresiju središnjeg živčanog sustava s komom. Predoziranje RHINOSTOP tabletama može rezultirati i toksičnim učincima pseudoefedrina i/ili klorfenamina (kardiovaskularni sustav, središnji živčani sustav).

Znaci i simptomi predoziranja RHINOSTOP tabletama

Paracetamol. Toksični učinci mogu nastati nakon jednokratne ili višekratnih doza koje prelaze preporučenu gornju granicu dnevne količine paracetamola za određenu dob. Ukupna količina paracetamola u pakiranju Rhinostop tableta (2.5 g) je manja od najveće preporučene dnevne doze za odrasle i djecu >12 godina starosti (4 g). U odraslih i djece >12 godina starosti, najmanja doza potrebna za indukciju jetrenog oštećenja procijenjena je na 8-10 g. U djece, ta je doza procijenjena na oko 150 mg/kg (tj. oko 3 g za dijete teško 20 kg). Općenito, «hepatotoksična doza» može biti i nešto manja, a vjerojatnost nastanka hepatotoksičnosti pri određenoj prekomjernoj dozi može biti nešto veća u osoba s određenim «čimbenicima rizika»: kronična ili akutna prekomjerna konzumacija alkohola; akutna ili kronična bolest jetre (akutni virusni hepatitis, ciroza); dijabetes, pretilost i akutne virusne infekcije u djece; kronično zatajenje srca; anoreksija nervoza ili teško gladovanje; HIV-infekcija liječena zidovudinom.

Otrovanje paracetamolom u tipičnom se slučaju sastoji od 4 faze. Rani simptomi nastaju 2-3 sata (ili nešto kasnije) nakon ingestije, a uključuju anoreksiju, mučninu, povraćanje, slabost i katkada proljev i pojačano znojenje. Ti simptomi obično nestaju unutar 24 sata, a javljaju se simptomi druge faze: bol/osjetljivost u gornjem dijelu abdomena (može biti prvi znak oštećenja jetre), povećanje jetre i katkada oligurija, povišenje vrijednosti bilirubina i jetrenih enzima i produljenje protrombinskog vremena (upućuju na oštećenje jetrene funkcije). Pri vrlo teškom otrovanju, unutar prvih 24 sata mogu se javiti i simptomi poremećaja središnjeg živčanog sustava: početna simulacija s uzbuđenjem i delirijem koju slijedi depresija središnjeg živčanog sustava, stupor i hipotermija, brz i nepravilan puls, plitko disanje, hipotenzija i kardiovaskularni kolaps. Mogu nastati fatalne asfiksijske konvulzije, koma i smrt.

U trećoj fazi, 3 do 5 dana nakon ingestije, javljaju se ponovno anoreksija, mučnina i povraćanje i slabost, te znaci jetrenog zatajenja (ako je nastalo) – žutica, hipoglikemija, koagulopatija i encefalopatija, a može nastati i zatajenje bubrega i kardiomiopatija. Četvrta faza jest oporavak ili pak progresija do smrtnog ishoda. Ostali znaci akutnog otrovanja paracetamolom su cijanoza

(methemoglobin), trombocitopenija, eritematozni osip ili urtikarija, žarišta na sluznici i metabolička acidoza.

Pseudoefedrin. Znaci otrovanja pseudoefedrinom mogu nastati ukoliko se primjeni doza veća od najveće ukupne preporučene dnevne doze. Ukupna količina pseudoefedrina u pakovanju RHINOSTOP tableta (600 mg) veća je od najveće preporučene dnevne doze za sve uzraste.

Znaci trovanja pseudoefedrinom uključuju uzbuđenje i psihomotorički nemir, anksioznost, konvulzije, delirij, halucinacije, znatan/kontinuiran porast krvnog tlaka, bradikardiju ili tahikardiju i nepravilne otkucaje srca, nedostatak zraka i anginozne smetenje/infarkt miokarda.

Klorfenamin. Znaci otrovanja klorfenaminom mogu nastati ukoliko se primjeni doza veća od najveće ukupne preporučene dnevne doze. Ukupna količina klorfenamina u pakovanju RHINOSTOP tableta podjednaka je najvećoj preporučenoj dnevnoj dozi za odrasle i djecu >12 godina starosti (24 mg). Znaci otrovanja različiti su u djece i odraslih: u djece prevladava stimulacija središnjeg živčanog sustava s psihomotoričkim nemirom, ataksijom, tremorom, psihotičnim smetnjama, hiperpireksijom i konvulzijama. Mogu nastupiti koma i kardiovaskularni kolaps. U odraslih prevladavaju znaci depresije središnjeg živčanog sustava – pospanost, sedacija, koma. Moguć je nastanak konvulzija, zatajenje disanja i kardiovaskularni kolaps. Također, mogući su ekstrapiramidni poremećaji motorike i niz različitih antimuskarinskih učinaka.

Liječenje predoziranja RHINOSTOP tabletama

Hospitalizacija bolesnika obavezna je čak i u slučajevima kada nema jasne simptomatologije – zbog mogućeg odgođenog nastupa jetrenog oštećenja paracetamolom. Ispiranje želuca i aktivni ugljen smanjit će apsorpciju svih djelatnih tvari – ako se primijene rano nakon ingestije (do 2 sata nakon ingestije, kada je riječ o paracetamolu). Za pseudoefedrin i klorfenamin nema specifičnih antidota i liječenje je simptomatsko (konvulzije, disanje, kardiovaskularni kolaps).

Što se tiče paracetamola, specifični antidot je acetilcistein (peroralni ili parenteralni) – djelotvorno smanjuje rizik od hepatotoksičnosti paracetamola (preporuka: primijeniti unutar 8 sati od ingestije), no «ne štiti» od nefrotoksičnosti ni od učinaka na središnji živčani sustav. Uspješnost primjene acetilcisteina prati se mjerenjem plazmatskih koncentracija paracetamola, protrombinskog vremena i pretragama jetrene funkcije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; Ostali analgetici i antipiretici
ATK oznaka: N02BE51 - Paracetamol, kombinacije isključujući psiholeptike.

RHINOSTOP tablete je lijek čije djelatne tvari imaju sinergističko djelovanje.

Paracetamol je inhibitor ciklooksigenaze, analgetik (centralni) i antipiretik.

Pseudoefedrin je dekstroizomer efedrina, neizravni adrenergički agonist koji uzrokuje vazokonstrikciju u sluznici gornjih dišnih puteva (dekongestiv).

Klorfenamin je antagonist histaminskih H₁ i muskarinskih receptora. Relaksira glatke mišiće dišnog i gastrointestinalnog sustava, sprječava vazodilataciju induciranu histaminom i suprimira propusnost kapilara što rezultira smanjenjem edema sluznice i smanjenom sekrecijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Paracetamol

Nakon peroralne primjene, paracetamol se brzo i gotovo potpuno apsorbira (apsorbirana frakcija procjenjuje se na oko 80% do >90%). Oko 20% apsorbirane doze metabolizira se pri prvom prolazu

kroz jetru, a apsolutna bioraspoloživost peroralnog paracetamola procjenjena je na oko 70% do oko 90%. Otopina za peroralnu primjenu (sirup) i tablete/kapsule s trenutnim otpuštanjem su biološki jednakovrijedne. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije nakon primjene sirupa (T_{max}) iznosi oko 0.2 do 1.2 sata. Hrana produžava T_{max} za 100% i smanjuje vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 25%, no bioraspoloživost ostaje očuvana. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 20%-25%, a čak oko 50% u slučaju predoziranja. Paracetamol se raspodjeljuje u praktično sva tkiva osim masnoga (najviše jetra i bubreg), a prividni volumen raspodjele iznosi oko 1 l/kg. Paracetamol prolazi krvno-moždanu i placentnu barijeru, te se izlučuje u majčino mlijeko. Paracetamol se eliminira prvenstveno metaboliziranjem – samo <5% doze izlučuje se putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Metabolizam se odvija prvenstveno u jetri i u manjoj mjeri u bubregu. Glavni put metaboliziranja je konjugacija s glukuronidom i u manjoj mjeri sulfatom, čime nastaju neaktivni metaboliti koji se izlučuju bubrezima.

U zdravih se osoba, svega nekoliko postotaka apsorbiranog paracetamola metabolizira posredstvom citokroma P₄₅₀ (posredstvom CYP2E1, te u manjoj mjeri posredstvom 1A2 i 3A4) u reaktivni metabolit N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI). Drži se da je NAPQI odgovaran za oštećenja jetrene funkcije. NAPQI se inaktivira ili NADPH-ovisnom transformacijom natrag u paracetamol, ili u reakciji s glutationom.

Ukupni klirens paracetamola procjenjuje se na 3-5,5 ml/kg/min, a vrijeme polueliminacije na 2-4,5 sata. Relativni udio NAPQI među metabolitima paracetamola, a time i rizik od oštećenja jetre, povećavaju se pri akutnom i kroničnom prekomjernom konzumiranju alkohola (indukcija CYP2E1) i u ranim fazama nakon transplantacije jetre. Također, pri teškom gladovanju smanjena je količina glutationa i u oboljelih od anoreksije nervoze, čime se povećava rizik od hepatotoksičnog učinka NAPQI.

Farmakokinetika paracetamola je, u rasponu terapijskih doza, neovisna o dozi i o vremenu (nema znakova akumulacije pri ponovljenom doziranju). Pri primjeni toksičnih doza zasiti se brzi proces sulfacije, te se razmjerno veći udio paracetamola metabolizira sporijim procesom glukuronidacije. Stoga se ukupni klirens paracetamola smanji, a vrijeme polueliminacije produži – no kinetika i dalje ostaje neovisna o dozi (glukuronidacija ima visok kapacitet), ali na «novoj razini». Pri tome, međutim, postoji i mogućnost stvaranja veće količine NAPQI. Farmakokinetička svojstva paracetamola usporediva su u djece, odraslih i starijih osoba.

Pseudoefedrin

Peroralni pseudoefedrin (oblici s trenutnim otpuštanjem) se praktično u potpunosti apsorbira, a T_{max} iznosi 1,4 do 2 sata. Hrana produžava T_{max} , ali ne utječe na bioraspoloživost. Pseudoefedrin se raspodjeljuje u sva tkiva i prividni volumen distribucije iznosi oko 2,5 l/kg. Pseudoefedrin prolazi krvno-moždanu i placentnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Eliminira se praktično u potpunosti izlučivanjem neizmijenjene molekule bubrezima – vrijeme polueliminacije iznosi 5-8 sati pri pH urina 5,8. Zakiseljavanjem urina (pH 5,0) vrijeme polueliminacije se skraćuje na oko 3-6 sati, a alkalizacijom (pH 8,0) se produžava na 9-16 sati. Eliminacija je brža u djece negoli u odraslih (vrijeme polueliminacije oko 3 sata).

Klorfenamin

Peroralni klorfenamin (oblici s trenutnim otpuštanjem) se praktično u potpunosti apsorbira, ali je podložan opsežnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, a apsolutna bioraspoloživost procijenjena je na 25% do 60%. Vršna koncentracija u plazmi postiže se 3 do 8 sati nakon primjene. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 60%, a klorfenamin dopijeva praktično u sva tkiva i prividni volumen distribucije iznosi oko 3 l/kg.

Prolazi krvno-moždanu barijeru, a nema podataka o tome prolazi li kroz placentnu barijeru ni dopijeva li u majčino mlijeko. Klorfenamin se eliminira prvenstveno metaboliziranjem i to u jetri (prvenstveno posredstvom CYP2B1, u manjoj mjeri i posredstvom CYP211 i CYP2D6) (oko 80% primijenjene doze). Preostalih 20% nepromijenjenog klorfenamina i svi metaboliti izlučuju se urinom. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 20 sati. Unatoč tome, uz preporučeni način doziranja svaki 6 sati, u rasponu terapijskih doza nema naznaka akumulacije klorfenamina niti nakon ponovljene primjene. Eliminacija je u djece za 50%-80% brža no u odraslih.

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na farmakokinetiku paracetamola, ali je usporeno izlučivanje metabolita. O pseudoefedrinu i klorfenaminu nema specifičnih podataka, no s obzirom na ulogu bubrega u eliminaciji tih tvari, za pretpostaviti je da je eliminacija usporena.

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

U stanjima s akutnim poremećajem jetrene funkcije, npr. pri akutnom virusnom hepatitisu, eliminacija paracetamola je usporena, no profil metabolita je isti kao i u osoba s očuvanom funkcijom jetre. Isto vrijedi za bolesnike s težim kroničnim zatajenjem jetre, dok se pri blažim oblicima bolesti kinetika eliminacije ne razlikuje od one u osoba s očuvanom funkcijom jetre. Unatoč usporenoj eliminaciji, nema akumulacije paracetamola ako se primjenjuje u rasponu terapijskih doza. U prvim tjednima nakon transplantacije jetre, eliminacija paracetamola je usporena, a izmjenjen je i profil metabolita – nastaje relativno više potencijalno hepatotksičnog metabolita NAPQI. Brzina eliminacije i profil metabolita normaliziraju se unutar nekoliko mjeseci nakon transplantacije.

Nema specifičnih podataka o utjecaju oštećenja jetrene funkcije na kinetiku pseudoefedrina ni klorfenamina, no s obzirom na opseg metaboliziranja klorfenamina, za pretpostaviti je da mu je eliminacija usporena u osoba s oštećenom funkcijom jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja na životinjama ove kombinacije djelatnih tvari nisu provedena.

Paracetamol, pseudoefedrin i klorfenamin su svaki pojedinačno ili u kombinaciji, u upotrebi u humanoj medicini već više od 30 godina i njihova je klinička neškodljivost dobro dokumentirana.

Osim podataka, navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa lijeka, nema neekliničkih podataka koji pružaju dodatne informacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- kukuruzni škrob
- celuloza, mikrokristalična
- hidroksipropilceluloza
- magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnosti nisu poznati.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister sa 10 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.o.o., Gruška 18, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

8. BROJ (EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-369539634

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. rujna 2007./30. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2022.