

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Fervex<sup>®</sup> TABS, 500 mg/4 mg, film tablete  
INN: paracetamol/hlorfenamin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži aktivne supstance:

paracetamol.....500 mg  
hlorfenamin-maleat.....4 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: carmoisine (azorubin) (E122). Videti odeljak 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, ljubičaste film tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija prehlade, rinitisa, rinofaringitisa i stanja sličnih gripu kod odraslih i adolescenata (15 godina i stariji) koja su praćena sledećim simptomima:

- bistra sekrecija iz nosa i suženje očiju,
- kijavica,
- glavobolja i/ili povišena telesna temperatura.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Ovaj farmaceutski oblik je namenjen isključivo odraslima i deci starijoj od 15 godina.

**Potrebno je primeniti najnižu efektivnu dozu tokom najkraćeg mogućeg perioda.**

Telesna masa (uzrast)	Doza po primeni	Interval između doza	Maksimalna dnevna doza (tablete)
Odrasli i deca >50 kg (>15 godina)	1 film tableta 500 mg paracetamola 4 mg hlorfenamina	Najmanje 4 sata	4 film tablete 2000 mg paracetamola 16 mg hlorfenamina

**Upozorenje: Potrebno je uzeti u obzir sve lekove koje sadrže paracetamol sa ciljem da se prevenira predoziranje, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.**

##### Posebne populacije

Maksimalna dnevna doza paracetamola ne sme biti veća od 60 mg/kg/dan, niti od 3000 mg dnevno (3 g/dan)

u sledećim uslovima:

- ako odrasla osoba ima manje od 50 kg,
- u slučaju niskih rezervi ili nedostatka glutaciona u jetri (npr. hronična neuhranjenost, gladovanje, nedavni gubitak telesne mase, anoreksija, kaheksija),
- u slučaju dehidracije.

### **Oštećenje funkcije jetre (blago do umereno), hronični alkoholizam i Žilberov sindrom (nehemolitička nasledna žutica)**

Preporučuje se smanjenje doze paracetamola i povećanje minimalnog intervala između dve primene. Dnevna doza paracetamola ne sme preći 2000 mg/dan (2 g/dan).

### **Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega**

U slučaju insuficijencije bubrega i osim ukoliko lekar nije drugačije savetovao, preporučuje se da se doza paracetamola smanji i da se minimalni interval između dve doze poveća, kao što je navedeno u tabeli u nastavku teksta:

<b>Klirens kreatinina</b>	<b>Interval primene</b>	<b>Maksimalna dnevna doza paracetamola</b>
10–50 mL/min	6 sati	3000 mg (3 g/dnevno)
<10 mL/min	8 sati	2000 mg (2 g/dnevno)

### **Stariji pacijenti**

Kliničko iskustvo pokazuje da je preporučena doza kod odraslih generalno odgovarajuća. Međutim, treba uzeti u obzir prateće faktore rizika, od kojih se neki češće javljaju kod starije populacije i zahtevaju prilagođavanje doze.

### **Maksimalne preporučene doze**

- **Kod odraslih i dece telesne mase veće od 50 kg:** Ukupna dnevna doza paracetamola (uzimajući u obzir sve lekove koji sadrže paracetamol u svom sastavu) ne treba da pređe 4000 mg dnevno. (videti odeljak 4.9).
- **Kod odraslih i dece telesne mase veće od 50 kg:** Ukupna dnevna doza hlorfenamin-maleata ne treba da pređe 16 mg dnevno (videti odeljak 4.9).

### **Način primene**

Oralna upotreba.

Film tabletu treba progutati celu sa dovoljnom količinom tečnosti (npr. voda, mleko, voćni sok).

Uzimajući u obzir sedativno dejstvo hlorfeniramin-maleata, preporučuje se da se sa terapijom počne uveče.

### **Trajanje terapije**

Česta ili produžena upotreba bez lekarskog nadzora se ne preporučuje.

Ukoliko simptomi povišene telesne temperature i bola potraju duže od 3 dana ili se ne povuku nakon 5 dana terapije, treba razmotriti drugi način lečenja.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.
- Deca mlađa od 15 godina.

Zbog prisustva paracetamola:

- teška hepatocelularna insuficijencija ili aktivna dekompenzovana bolest jetre.

Zbog prisustva hlorfenamin-maleata:

- rizik od glaukoma zatvorenog ugla,
- retencija urina povezana sa poremećajima uretre i prostate.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### **Povezano sa prisustvom paracetamola**

Pacijente treba upozoriti da ne treba istovremeno da uzimaju druge lekove koji sadrže paracetamol. Istovremeno uzimanje nekoliko doza paracetamola može ozbiljno oštetiti jetru; u tom slučaju, pacijent treba odmah da se obrati lekaru.

Kod dece lečene paracetamolom u dozi od 60 mg/kg/dan, kombinacija sa drugim antipiretikom je opravdana samo u slučaju neefikasnosti paracetamola.

U slučaju akutnog virusnog hepatitisa treba prekinuti terapiju.

##### **Mere opreza**

Paracetamol treba primenjivati uz oprez u stanjima koja su navedena u nastavku teksta (videti odeljak 4.2) :

- kod odraslih osoba koje imaju manje od 50 kg,
- kod blage do umerene insuficijencije jetre,
- kod hroničnog alkoholizma i nedavnog odvikavanja od alkohola
- kod oštećenja funkcije bubrega
- kod Žilberovog sindroma
- kod istovremene terapije lekovima koji utiču na funkciju jetre (npr. potencijalno hepatotoksični lekovi, induktori enzima citohroma P450 kao što su fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, topiramet, rifampicin)
- kod deficita glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) (koja može da dovede do hemolitičke anemije),
- kod dehidracije,
- kod niskih rezervi ili nedostatka glutaciona u jetri (npr. hronična pothranjenost, gladovanje, nedavni gubitak telesne mase, anoreksije, kaheksije),
- kod starije populacije.

Ne preporučuje se konzumiranje alkoholnih pića tokom lečenja.

Savetuje se oprez kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa povećanim anjonskim jazom (engl. *High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, sepsom, malnutricijom i drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući merenje 5-oksoprolina u urinu.

##### **Povezano sa prisustvom hlorfenamin-maleata**

Ovaj lek treba primenjivati uz oprez kod pacijenata (posebno starijih) sa:

- visokom osetljivošću na ortostatsku hipotenziju, vrtoglavicu i sedaciju,
- hroničnom konstipacijom (rizik od paralitičkog ileusa),
- mogućom hipertrofijom prostate,
- teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega, zbog rizika od akumulacije leka.

Zbog prisustva hlorfenamin-maleata, ne preporučuje se uzimanje alkoholnih pića tokom terapije, lekova koji sadrže alkohol ili natrijum-oksibata, jer oni pojačavaju sedativno dejstvo antihistaminika (videti odeljak 4.5).

Opisani su retki slučajevi serotoninškog sindroma nakon kombinovane terapije hlorfenamina sa drugim serotonergičkim lekovima, uglavnom selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i dekstrometorfanom.

Serotoninški sindrom se može manifestovati simptomima kao što su dijareja, tahikardija, znojenje, tremor, ukočenost mišića, konfuzija ili čak koma. Ako se sumnja na serotoninški sindrom, terapiju ovim lekom treba prekinuti.

Ovaj lek sadrži azo boju carmoisine (azorubin, sredstvo za oblaganje) (E122) koja može da izazove alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### **Povezano sa prisustvom paracetamola**

##### **Kombinacije koje zahtevaju mere opreza prilikom primene**

##### **Antagonisti vitamina K**

Povećan rizik u vezi sa dejstvom antagonista vitamina K i rizik od krvarenja u slučaju kada se paracetamol uzima u maksimalnim dozama (4 g dnevno) u periodu od najmanje 4 dana.

Vrednosti INR (engl. *international normalised ratio*) se moraju redovno proveravati. Ukoliko je potrebno, doziranje antagonista vitamina K treba prilagoditi tokom i nakon prestanka primene paracetamola.

##### **Flukloksacilin**

Savetuje se oprez kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa povećanim anjonskim zjapom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno kod pacijenata sa faktorom rizika za nedostatak glutationa, kao što su: teško oštećenje bubrega, sepsa, neuhranjenost i hronični alkoholizam. Preporučuje se pažljivo praćenje kako bi se otkrila pojava poremećaja acidobazne ravnoteže, odnosno HAGMA, uključujući proveru 5-oksoprolina u mokraći.

##### **Interakcije sa laboratorijskim testovima**

Primena paracetamola može da utiče na rezultate laboratorijskih testova za određivanje koncentracije glukoze u krvi, koji se mere primenom metode glukoza oksidaze-peroksidaze u slučaju izuzetno visokih koncentracija.

Primena paracetamola može da utiče na merenje mokraćne kiseline u krvi pomoću metode fosfovolframske kiseline.

##### **Povezano sa prisustvom hlorfenamin-maleata**

##### **Kombinacije koje se ne preporučuju**

##### **Alkohol (u vidu pića ili kao pomoćna supstanca)**

Alkohol povećava sedativno dejstvo H<sub>1</sub> antihistaminika. Smanjena budnost može da dovede do opasnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Treba izbegavati konzumiranje alkoholnih pića i lekova koji sadrže alkohol.

##### **Natrijum-oksibat**

Povećana depresija centralnog nervnog sistema. Smanjena budnost može da dovede do opasnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

##### **Kombinacije koje treba razmotriti**

**Ostali serotonergički lekovi:** retki slučajevi serotoninskog sindroma (uključujući izmenjen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i neuromišićne poremećaje) su opisani nakon kombinovane terapije hlorfenamina sa drugim serotonergičkim lekovima, uglavnom selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina. serotonin (SSRI) i dekstrometorfan (videti odeljak 4.4).

**Ostali lekovi koji ispoljavaju atropinska dejstva:** imipraminski antidepresivi, većina H<sub>1</sub> antihistaminika koji ispoljavaju dejstva slična atropinu, antiholinergički antiparkinsonici, spazmolitički atropini, dizopiramid, fenotiazinski neuroleptici, kao i klopazapin.

Pojačavaju se neželjena dejstva karakteristična za atropin kao što su retencija urina, konstipacija, suvoća usta.

**Drugi sedativi:** derivati morfina (analgetici, lekovi za terapiju kašlja i supstituciona terapija), neuroleptici, barbiturati, benzodiazepini, anksiolitici koji nisu benzodiazepini (meprobramat), hipnotici, antidepressivi sa sedativnim dejstvom (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), H<sub>1</sub> antihistaminici sa sedativnim dejstvom, centralni antihipertenzivi, ostali: baklofen, talidomid.

Povećana depresija centralnog nervnog sistema. Smanjena budnost može da dovede do opasnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

**Lekovi koji sadrže antiholinesterazu:** rizik od smanjene efikasnosti antiholinesteraze zbog antagonizma acetilholinskih receptora hlorfenamina.

**Lekovi koji sadrže morfin:** značajan rizik od akinezije debelog creva, sa teškim zatvorom.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

U slučaju kliničke potrebe, lek Fervex TABS može da se koristi tokom trudnoće, ali upotrebu treba ograničiti na najmanju efektivnu dozu tokom najkraćeg mogućeg perioda i sa najmanjom mogućom učestalošću.

##### ***Povezano sa paracetamolom***

Obimni podaci o primeni leka kod trudnica ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije u vezi neurorazvoja dece koja su *in utero* bila izložena paracetamolu imaju neubedljive rezultate.

##### ***Povezano sa hlorfenamin-maleatom***

Sa kliničkog aspekta, rezultati epidemioloških studija isključuju specifične malformacije ili fetotoksično dejstvo hlorfenamina. Međutim, u slučaju primene na kraju trudnoće, razmotrite moguće posledice atropinskih i sedativnih svojstava hlorfenamina na novorođenčad.

##### Dojenje

Nije poznato da li se hlorfenamin izlučuje u majčino mleko. Imajući u vidu moguću sedaciju novorođenčeta ili paradoksalne reakcije u vidu uzbuđenja, ovaj lek se ne preporučuje tokom dojenja.

##### Plodnost

Zbog potencijalnog mehanizma dejstva na sintezu ciklooksigenaze i prostaglandina, paracetamol može uticati na plodnost kod žena, sa dejstvom na ovulaciju koje je reverzibilno nakon prekida terapije. Dejstva na plodnost kod muškaraca su primećena u studijama na životinjama. Značaj ovih dejstava kod ljudi nije poznat.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fervex TABS, film tablete imaju značajan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Potrebno je obratiti pažnju na rizik od pospanosti, posebno kod osoba koje upravljaju vozilima i rukuju mašinama, s obzirom na to da se tokom primene ovog leka može javiti pospanost, naročito na početku terapije.

Ovaj rizik se može povećati konzumacijom alkoholnih pića, lekova koji sadrže alkohol ili lekova sa sedativnim dejstvom. Bolje je da se sa terapijom počne uveče.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana po sistemima organa. Njihova učestalost je definisana na sledeći način:

- veoma često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )
- veoma retko ( $< 1/10000$ )
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

### **POVEZANA SA PARACETAMOLOM**

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Retko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Veoma ratko (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Trombocitopenija Leukopenija Neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost <sup>1</sup>		Anafilaktička reakcija (uključujući hipotenziju) <sup>1</sup> Anafilaktički šok <sup>1</sup> Angioedem (Quincke-ov edem) <sup>1</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Bronhospazam (neki slučajevi bronhospazma su identifikovani kod primene paracetamola, uglavnom kod pacijenata sa astmom koji su osetljivi na aspirin ili druge nesteroidne antiinflamatorne lekove).
Poremećaji metabolizma i ishrane			Piroglutaminska acidoza kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za smanjenje glutationa.
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, Dijareja		
Hepatobilijarni poremećaji			Povećane vrednosti enzima jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip <sup>1</sup> , Purpura <sup>2</sup> Urtikarija <sup>1</sup> , Eritem <sup>1</sup>	Ozbiljne reakcije na koži <sup>1</sup>	Fiksni pigmentirani eritem
<sup>1</sup> Pojava ovih neželjenih dejstava zahteva momentalni i trajni prekid upotrebe ovog leka i srodnih lekovi.			
<sup>2</sup> Pojava ovog neželjenog dejstva, zahteva momentalni prekid upotrebe ovog leka. Lek može biti ponovo uveden samo po savetu lekara.			

### **POVEZANA SA HLORFENAMINOM-MALEATOM**

Farmakološke karakteristike hlorfenamina uzrokuju neželjena dejstva različite težine koja mogu biti dozno zavisna ili dozno nezavisna (videti odeljak 5.2):

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Retko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Veoma ratko (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
Poremećaji krvi			Leukopenija

i limfnog sistema			Neutropenija Trombocitopenija Hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			Edem <sup>1</sup> Anafilaktički šok <sup>1</sup> Angioedem (Quincke-ov edem) <sup>1</sup>
Poremećaji nervnog sistema			Sedacija ili pospanost, izraženija na početku terapije. Antiholinergički efekti kao što su suvoća sluzokože, zatvor, poremećaji akomodacije, midrijaza, palpitacije, rizik od zadržavanja urina. Ortostatska hipotenzija Poremećaji ravnoteže, vertigo, smanjeno pamćenje ili koncentracija, češći kod starijih pacijenata Motorna nekoordinacija, tremor. Mentalna konfuzija, halucinacije. Efekti ekscitacije: agitacija, nervoza i nesаница.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Eritem <sup>1</sup> , Pruritus <sup>1</sup> , Ekcem <sup>1</sup> , Purpura <sup>2</sup> , Urtikarija <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Pojava ovih neželjenih dejstava zahteva trajni prekid upotrebe ovog leka i srodnih lekova.			
<sup>2</sup> Pojava ovog neželjenog dejstva, zahteva momentalni prekid upotrebe ovog leka. Lek može biti ponovo uveden samo po savetu lekara.			

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Rizik od ozbiljnog trovanja (terapijskim predoziranje ili nenamernim trovanjem) može biti posebno visok kod starijih pacijenata, male dece, pacijenata sa insuficijencijom jetre, slučajeva hroničnog alkoholizma, kod pacijenata koji pate od hronične pothranjenosti (odjeljak 4.2), nakon gladovanja, nedavnog gubitka telesne mase, nasledne holemije (Žilberov sindrom), kao i kod pacijenata koji primaju induktore enzima. U ovim slučajevima, trovanje može imati smrtni ishod.

#### **Simptomi**

Mučnina, povraćanje, anoreksija, bledilo kože, malaksalost, preznojavaње, bol u abdomenu, koji se uobičajeno javlja tokom prvih 24 sata.

Predoziranje može izazvati citolizu jetre koja može napredovati do hepatocelularne insuficijencije, što može zahtevati transplantaciju jetre, gastrointestinalno krvarenje, metaboličku acidozu, encefalopatiju, koje mogu dovesti do kome i smrti.

Slučajevi diseminovane intravaskularne koagulacije primećeni su kod predoziranja paracetamolom.

Istovremeno, primetno je povećanje vrednosti transaminaza jetre, laktatne dehidrogenaze i bilirubina, zajedno sa smanjenjem protrombinskog vremena koje se može javiti 12 do 48 sati nakon primene leka.

Klinički simptomi oštećenja jetre se obično primećuju nakon 1 do 2 dana, a maksimalno su izraženi nakon 3 do 4 dana.

Predoziranje takođe može dovesti do akutnog pankreatitisa, hiperamilazemije, akutne bubrežne insuficijencije i pancitopenije.

### **Mere zbrinjavanja**

- Prekid terapije
- Hitan prijem u bolnicu radi hitne medicinske pomoći, uprkos odsustvu značajnih ranih simptoma.
- Brzo uklanjanje uzetog leka aspiracijom i ispiranjem želuca, poželjno u roku od 4 sata nakon uzimanja leka.
- Uzimanje krvi radi određivanja početne koncentracije u plazmi. Koncentracija paracetamola u plazmi se mora meriti najmanje 4 sata nakon uzimanja leka (merenje pre isteka ovog vremena nije pouzdano).
- Uobičajena terapija predoziranja uključuje primenu antidota N-acetilcisteina, što je pre moguće, intravenski ili oralno, ukoliko je moguće pre 10. sata od uzimanja paracetamola. Iako manje efikasan, zaštitni efekat antidota može se postići do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. U ovom slučaju antidot se mora davati duže.
- Simptomatska terapija.
- Funkciju jetre treba proveriti na početku terapije i ponavljati svaka 24 sata. U većini slučajeva, vrednosti transaminaza jetre se vraćaju na normalu u periodu od 1 do 2 nedelje nakon potpunog oporavka funkcije jetre. Međutim, u teškim slučajevima, može biti potrebna transplantacija jetre.
- Druge mere zbrinjavanja će zavisići od težine, prirode i razvoja kliničkih simptoma trovanja paracetamolom i treba da se pridržavaju standardnih protokola intenzivne nege.

### **Predoziranje hlorfenamin-maleatom:**

Predoziranje sa hlorfenamin-maleatom može da izazove: konvulzije (posebno kod dece), poremećaje svesti, komu.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** analgetici; anilidi

**ATC šifra:** N02BE51

#### **Mehanizam dejstva**

Ovaj lek sadrži kombinaciju antipiretika i analgetika paracetamola i antihistaminika - hlorfenamina.

Hlorfenamin-maleat: H<sub>1</sub> antihistaminik, sa strukturom propilamina, koji ima antiholinergičko dejstvo, koje izaziva neželjena dejstva.

H<sub>1</sub> antihistaminici imaju zajedničku osobinu da se suprotstavljaju, uz pomoć manje ili više reverzibilnog kompetitivnog antagonizma, efektima histamina, posebno na koži, bronhijama, crevima i krvnim sudovima.

Prolazak kroz krvno-moždanu barijeru je uzrok sedativnog dejstva, histaminergičke i adrenolitičke prirode, pri čemu adrenolitička svojstva mogu da imaju efekat na hemodinamski status (rizik od ortostatske hipotenzije).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### **Paracetamol**

#### Resorpcija

Resorpcija paracetamola nakon oralne primene je kompletna i brza. Maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu u roku od 30 do 60 minuta nakon primene leka.

#### Distribucija

Paracetamol se brzo distribuira u sva tkiva.

Koncentracije u krvi, salivi i plazmi su međusobno uporedive. Vezivanje za proteine plazme je slabo izraženo.

#### Biotransformacija

Paracetamol se pretežno metaboliše u jetri. Postoje dva glavna metabolička puta, konjugacija sa glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Pri primeni doza većih od terapijskih dolazi do brzog zasićenja drugog puta. Manje značajan metabolički put katalizovan citohromom P 450, što dovodi do stvaranja reaktivnog intermedijera (N-acetil benzohinon imina) koji se pod normalnim uslovima korišćenja brzo detoksikuje pomoću redukovanog glutationa i eliminiše urinom nakon konjugacije sa cisteinom i merkapturinom kiselinom. Ipak, kod trovanja visokim dozama povećana je koncentracija toksičnog metabolita.

#### Eliminacija

Paracetamol se izlučuje uglavnom putem urina.

90% unete doze se eliminiše preko bubrega u toku 24 sata u obliku konjugata glukuronida (60 do 80%) i konjugata sulfata (20 do 30%). Manje od 5% se eliminiše u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata.

#### Patofiziološke razlike

**Oštećenje funkcije bubrega** (videti odeljak 4.2): eliminacija paracetamola i njegovih metabolita je usporena.

**Oštećenje jetre:** metabolizam paracetamola je izmenjen kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije jetre, što je dokazano povećanom koncentracijom paracetamola u plazmi i dužim poluvremenom eliminacije (videti odeljak 4.2).

**Starije osobe:** ne dolazi do promene kapaciteta konjugacije (videti odeljak 4.2).

### **Hlorfenamin-maleat**

#### Bioraspoloživost

Bioraspoloživost hlorfenamin-maleata iznosi između 25 i 50%. Postoji značajan efekat prvog prolaza kroz jetru.

#### Distribucija

Vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi iznosi između 2 i 6 sati, ali dejstvo je maksimalno 6 sati nakon unosa. Trajanje dejstva varira od 4 do 8 sati.

Vezivanje za proteine plazme je 72%.

#### Biotransformacija

Metabolizam je hepatički i dovodi do stvaranja neaktivnog metabolita putem demetilacije.

#### Eliminacija

Eliminacija se pretežno odvija putem bubrega, uz uporediv deo leka koji se eliminiše u nepromenjenom ili metabolizovanom obliku. Poluvreme eliminacije iznosi između 14 i 25 sati.

#### Patofiziološke razlike

- Insuficijencija jetre ili bubrega povećava poluvreme eliminacije hlorfenamin-maleata.
- Hlorfenamin-maleat prolazi kroz placentalnu barijeru. Nije poznato da li hlorfenamin-maleat izlučuje u majčino mleko.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### **Paracetamol**

Konvencionalne studije za evaluaciju reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola, u skladu sa trenutno prihvaćenim standardima, nisu dostupne

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

kroskarmeloza-natrijum  
hipromeloza  
celuloza, mikrokristalna  
povidon K90  
glicerilbehenat  
magnezijum-stearat  
prečišćena voda

ljubičasto sredstvo za oblaganje\*

\*Sredstvo za oblaganje: hipromeloza (E464), carmoisine (azorubin) (E122), indigo karmin (E132), polidekstroza (E1200), kalcijum-karbonat, talk, trigliceridi srednje dužine lanca.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je Al/PVC blister sa 8 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 8 film tableta i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

**AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd**

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 003353264 2024

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 09.04.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.09.2025.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar 2025.