

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV

TOPIRIN tablete 250+250+50 mg
acetilsalicilna kiselina+paracetamol+kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 250 mg acetilsalicilne kiseline + 250 mg paracetamola + 50 mg kofeina kao aktivne supstance.

Lista pomoćnih supstanci navedena je u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete. Oble, blago bikonveksne, bijele, sa diobenom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za odrasle i djecu stariju od 12 godina za liječenje akutne glavobolje (glavobolja uslijed napetosti, tenziona glavobolja), napada migrene sa ili bez aure.

4.2. Doziranje i način primjene

Osim ako nije drugačije propisano, odrasli i djeca starija od 12 godina treba da uzimaju 1 do 2 TOPIRIN tablete (ekvivalentno 250-500 mg aspirina, 250-500 mg paracetamola i 50-100 mg kofeina) ako je potrebno i do tri puta na dan (obično u razmaku od 4-8 sati). Maksimalna dnevna doza za odrasle i djecu stariju od 12 godina je dvije TOPIRIN tablete tri puta na dan (odgovara 1500 mg aspirina, 1500 mg paracetamola i 300 mg kofeina).

Tablete se uzimaju otopljene u tekućini ili progutaju cijele sa puno tečnosti. Lijek ne koristiti bez medicinskog ili stomatološkog savjeta duže od tri do četiri dana i ne koristiti u većim dozama.

4.3. Kontraindikacije

TOPIRIN se ne smije upotrebljavati:

- u slučaju preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu, paracetamol, kofein ili bilo koju od pomoćnih supstanci u TOPIRIN tabletama
- u slučaju preosjetljivosti na salicilate ili druge nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), koja se manifestuje astmom, urtikarijom, polipima u nosu, angioedemom i ostalim alergijskim reakcijama
- kod pacijenata sa gastrointestinalnim ulceracijama;
- kod pacijenata sa hemoragijskom dijatezom (npr. hemofilija);
- kod bubrežne i jetrene insuficijencije
- kod pacijenata sa teškom nekontrolisanom srčanom insuficijencijom
- kod djece starije od 12 godina koja imaju Varičelu(vodene ospice) ili simptome slične gripi zbog rizika od nastanka Rey-vogsindroma.
- ako se istovremeno uzima 15 mg ili više metotreksata sedmično(vidjeti dio 4.5.)
- kod djece mlađe od 12 godina.
- u posljednjem tromjesečju trudnoće(vidjeti dio 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preporuka i/ili nadzor od strane ljekara nužni su kod primjene Topirina u slučaju:

- deficijencije glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze
- astme, alergijskog rinitisa i nazalnih polipa
- hroničnih ili recidivirajućih poremećaja funkcije želuca ili duodenuma
- anamneze gastrointestinalnih ulceracija, krvarenja ili perforacije
- preosjetljivosti na druge lijekove koji pripadaju NSAIL grupi ili dr.alergene

- oštećena funkcija jetre (npr. zbog hroničnog konzumiranja alkohola, hepatitisa, Child-Pugh A/B)
- oštećene bubrene funkcije
 - Gilbertovog sindroma
- istovremene primjene antikoagulansa, antitrombotika (heparina sa sistemskim djelovanjem, antagonista vitamina K), trombolitika, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina - SSRI-a (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8)
- kod hipertireoze
- kod operativnog zahvata

Prekoračenje preporučene doze, može dovesti do oštećenja jetre.

Kako bi se smanjila opasnost od predoziranja, treba voditi računa da lijekovi koji se primjenjuju istovremeno sa Topirinom ne sadrže paracetamol.

Visoke doze te dugotrajna upotreba lijekova protiv bolova, uz istovremeno postojeće oštećenje bubrega, genetsku predispoziciju ili sindrom sklonosti za oštećenja bubrega, mogu dovesti do povećanog rizika od analgetske nefropatije.

Nagli prekid nakon duže upotrebe visokih doza analgetika mimo preporučene doze i perioda korištenja, povezuje se sa pojavom glavobolja, kao i zamora, bolova u mišićima, nervoze i vegetativnih simptoma. Ovi simptomi nakon prekida upotrebe lijeka nestaju nakon nekoliko dana. Do tada, ne smiju se koristiti nikakvi analgetici. Analgetici se ponovo mogu uvesti u upotrebu tek nakon konsultacija sa ljekarom.

Rijetko može doći do pojave teških akutnih reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti na prve znakove reakcije preosjetljivosti nakon primjene ovog lijeka.

Acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Kod predisponiranih bolesnika, to može izazvati napad gihta.

Topirin može prikriti znake infekcije. Zbog antipiretičkog efekta, poboljšanje toka bolesti može biti prividno.

Gastrointestinalni efekti

Istovremenu upotrebu acetilsalicilne kiseline i drugih NSAIL, uključujući i COX-2 selektivne inhibitore treba izbjegavati.

Za vrijeme liječenja lijekovima iz grupe NSAIL, primjećene su nuspojave: ulkusi, gastrointestinalna krvarenja i perforacije, koje mogu biti po život opasne. Navedene nuspojave su se javljale sa ili bez upozorenja ili predhodnih ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava. Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne bolesti, posebno starije životne dobi, trebaju prijaviti svaki neuobičajeni simptom u gastrointestinalnom sistemu (osobito krvarenja), a posebno na početku uzimanja ovog lijeka. U slučaju gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, liječenje je potrebno odmah prekinuti te se obratiti svom liječniku (vidjeti dio 4.8 Nuspojave i 4.3 Kontraindikacije)

Potrebno je posebnu pažnju obratiti na pacijente koji istovremene uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulkusa ili krvarenja, kao što su: oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili inhibitori agregacije trombocita. (npr. acetilsalicilna kiselina u malim dozama za liječenje kardiovaskularnih bolesti). Ako se javi gastrointestinalno krvarenje ili ulkus, terapiju sa acetilsalicilnom kiselinom treba prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacije raste sa povećanjem doze NSAIL-a za pacijente sa istorijom ulkusa, naročito u kombinaciji s komplikacijama krvarenja ili perforacije (vidi dio 4.3) i za starije pacijente. Ove grupe pacijenata treba prvo liječiti sa najnižom terapijskom dozom. U ovim slučajevima treba uzeti u obzir tretman sa NSAIL-a u kombinaciji sa zaštitnim lijekovima (npr. inhibitori misoprostola ili protonske pumpe). To se odnosi i na bolesnike koji uzimaju druge lijekove u isto vrijeme, a koji povećavaju rizik od gastrointestinalnih neželjenih efekata (vidi dio 4.5 Interakcije).

Prekomjerni unos kofeina (npr. putem kafe, čaja, hrane i drugih lijekova i pića) treba izbjegavati tokom uzimanja Topirin tableta (vidi dio 4.9. Predoziranje).

Svaka Topirin tableta sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati Topirin.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Acetilsalicilna kiselina može povećati učinke i nuspojave sljedećih lijekova:

- antikoagulansi , antiagregacijski lijekovi (npr tiklopidin), trombolitici, SSRI: povećan rizik od krvarenja (vidi dio 4.4. i dio 4.8.)
- NSAID, kortikosteroidi ili istovremena upotreba alkohola: povećan rizik od gastrointestinalnih simptoma (npr. Gastrointestinalno krvarenje)
- Hipoglikemijska sredstva, valproatna kiselina, metotreksat,.

Acetilsalicilna kiselina može smanjiti učinke sljedećih lijekova

- Diuretici (npr.aldosteron)
- Urikozurici agensi (npr. Probenecid,sulfipirazon,benzbromaron)
- Antihipertenzivi

Paracetamol

- probenicid; usporava eliminaciju paracetamola, povećan rizik od nuspojava
- holestiramin; smanjena apsorpcija paracetamola.

Klinički značaj interakcije između paracetamola i varfarina i derivata kumarina ne može se procijeniti. Zbog toga je preporučljivo nadgledati pacijente sa dugotrajnim tretmanom paracetamolom i oralnim antikoagulantima.

Kod istovremene primjene induktora jetrenih enzima kao što su barbiturati, antiepileptici i rifampicin, inače bezazlene doze paracetamola mogu uzrokovati oštećenje jetre, isto kao i kod zloupotrebe alkohola.

Istovremena upotreba lijekova, koja dovode do usporavanja pražnjenja želuca, može odgoditi apsorpciju i početak djelovanja paracetamola.

Istovremena primjena prokinetika poput metoklopramida može povećati apsorpciju i ubrzati početak djelovanja paracetamola.

Istovremena primjena paracetamola i zidovudina pojačava tendenciju neutropenije. Ovaj lijek stoga treba koristiti sa zidovudinom isključivo pod ljekarskim nadzorom.

Uticaj na laboratorijske vrijednosti

Uzimanje paracetamola može uticati na utvrđivanje mokraćne kiseline pomoću natrijevih soli i šećera u krvi pomoću glukoza oksidaza-peroksidaze.

Kofein

Kofein djeluje antagonistički na sedativni učinak mnogih lijekova, poput barbiturata, antihistaminika, itd. Kofein djeluje sinergistički na tahikardijske efekte npr. simpatomimetika, tiroksina, itd.

Kod lijekova sa širokim spektrom djelovanja, interakcije se ne mogu lako i detaljno razlikovati, a niti predvidjeti (npr. benzodiazepini).

Oralni kontraceptivi, cimetidin, disulfiram mogu smanjiti degradaciju kofeina u jetri. Barbiturati i pušenje je ubrzavaju.

Izlučivanje teofilina je smanjeno dejstvom kofeina. Kofein povećava potencijalnu ovisnost o efedrinu. Uporedna upotreba sa inhibitorima giraze, tipa hinolin karboksilne kiseline može odgoditi eliminaciju kofeina i njegovog degradacijskog proizvoda paraksantina.

Nema dokaza da je moguća potencijalna ovisnost o analgeticima, kao što su acetilsalicilna kiselina ili paracetamol, povećana zbog kofeina.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća:

Za sada nema ili je vrlo ograničeno iskustvo sa primjenom Topirina kod trudnica, dostupni su samo podaci o primjeni pojedinih aktivnih sastojaka (pogledajte dole).

Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće primjena Topirina je dozvoljena samo ako je neophodno.

Tokom trećeg trimestra primjena Topirina je kontraindicirana.

Acetilsalicilna kiselina

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na razvoj trudnoće i/ili embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija izazivaju zabrinutost u vezi povećanog rizika od pobačaja i malformacije nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Smatra se da se rizik povećava sa povećanjem doze i trajanjem liječenja. U istraživanjima na životinjama, efekti reproduktivne toksičnosti nisu uočeni (vidi 5.3).

TOPIRIN tablete ne smiju se koristiti tokom prvog i drugog tromjesječja trudnoće, zbog udjela acetilsalicilne kiseline, osim ako to nije neophodno.

Ako se acetilsalicilna kiselina koristi od strane žene koja pokušava zatrudnjeti ili ako se koristi tokom prvog i drugog tromjesječja trudnoće, doza treba biti što je više moguće smanjena i trajanje upotrebe što kraće.

Tokom trećeg tromjesječja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu dovesti do sljedećih komplikacija za fetus:

- kardiopulmonana toksičnost (prerano zatvaranje duktusa i plućna hiperenzija)
- bubrežna disfunkcija, može napredovati do oštećenja bubrega oligohidroamniozom

A za majku i dijete na završetku trudnoće:

- moguće je produženje vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri niskim dozama
- inhibicija kontrakcije maternice majke, što može rezultovati odgađanjem ili produženim porodom.

Paracetamol

Epidemiološki podaci o oralnoj upotrebi terapijskih doza paracetamola ukazuju da nema saznanja o mogućim neželjenim efektima na trudnoću ili zdravlje fetusa / novorođenčeta. Prospektivni podaci o visokim dozama paracetamola tokom trudnoće nisu pokazali povećanje rizika od malformacija. Reproductivne studije vezane za oralnu upotrebu paracetamola nisu ukazale na pojavu malformacija ili fetotoksičnosti. Pod normalnim uslovima paracetamol se može uzimati tokom čitave trudnoća nakon procjene odnosa rizika i koristi. Kod dugotrajne primjene tokom trudnoće, u većim dozama ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, sigurnost primjene nije dokazana.

Kofein

Za kofein se smatra da u terapijski dozama te u obliku kafe ne povećava rizik u pogledu ishoda trudnoće i razvoja djeteta. Studije na životinjama govore u prilog reproduktivne toksičnosti visokih doza kofeina. (vidjeti dio 5.3.) .

Dojenje

Acetilsalicilna kiselina paracetamol i kofein izlučuju se u majčinom mlijeku. Tokom laktacije, stanje i ponašanje djeteta će biti pod uticajem konzumacije kofeina iz majčinog mlijeka.

Neželjene posljedice za dijete od paracetamola i ASK nisu dostupne. Za kratkoročno korištenje preporučene doze, prekid dojenja uopšteno nije potreban. Kod dugotrajnog korištenja ili uzimanja većih doza treba prekinuti dojenje.

Fertilitet

Postoje ograničeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu dovesti do smanjenja plodnosti kod žena jer utiču na ovulaciju. Ova reakcija je reverzibilna nakon prekida terapije.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Međutim, pacijentima se savjetuje da ne upravljaju vozilima ili mašinama ako osjećaju nuspojave kao što su omaglica, somnolencija, poremećaji vida i vrtoglavica koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka.

4.8. Neželjena dejstva (nuspojave)

U procjeni nuspojave sljedeće frekvencije su definisane kao:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10000$)

Frekvencija nuspojave nije poznata (iz dostupnih podataka ne može se izračunati).

U placebo kontrolisanim ispitivanjima na 1143 pacijenta koji su primali fiksnu kombinaciju ASK, paracetamola i kofeina, prijavljene su sljedeće nuspojave:

Psihijatrijski oremecaji:

Česte: Nervoza

Rijetke: Agitacija

Nervni sistem:

Česte: Vrtoglavica

Rijetke: Agitacija

Uho i labirint:

Rijetke: Vertigo

Srčani poremećaji:

Povremene: Palpitacije

Rijetke : Tahikardija

Gastrointestinalni sistem:

Česte: Bol u trbuhu, dispepsija, mučnina

Manje česte: Povraćanje

Rijetke: Dijareja, ezofagitis

Koža:

Rijetke: Hiperhidroza

Opšte:

Rijetke: Iscrpljenost

Ostali neželjeni efekti pojedinačnih aktivnih sastojaka TOPIRIN tableta su navedeni u nastavku.

Acetilsalicilna kiselina

Lista neželjenih dejstava navedena u daljem tekstu obuhvata sve neželjene efekte koji su dosad poznati, uključujući i efekte zabilježene kod pacijenata sa reumatizmom koji su dobijali dugoročnu terapiju.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma rijetko: Ozbiljno krvarenje kao što je npr.intracerebralna hemoragija,naročito kod pacijenata sa neregulisanom hipertenzijom i /ili istovremeni tretman sa antikoagulansima, u nekim slučajevima može biti stanje opasno po život.

Učestalost nije poznata: krvarenja kao što su krvarenja iz nosa, krvarenje iz desni ili krvarenje kože s mogućim produženjem vremena krvarenja. Ovo djelovanje može trajati više od 4 do 8 dana nakon prestanka upotrebe acetilsalicilne kiseline.

Poremećaj imunog sistema

Manje česte: reakcije preosjetljivosti (kožne reakcije)

Rijetke : reakcije preosjetljivosti kao što su dispneja, hipotenzija, anafilaktički šok, angioedem

Poremećaji endokrinog sistema

Vrlo rijetko : hipoglikemija

Poremećaji nervnog sistema

Učestalost nije poznata: glavobolja, pospanost , preosjetljivost na zvuk, tinitus i stanje konfuzije mogu biti znakovi predoziranja.

Poremećaji oka

Učestalost nije poznata: zamagljen vid

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Rijetke: gastrointestinalno krvarenje koje veoma rijetko može dovesti do anemije usljed nedostatka željeza, gastrointestinalni ulkusi, sa mogućom perforacijom i krvarenjem, posebno kod starijih pacijenata. Bol u abdomenu ili hematemeza podstaknuta acetilsalicilnom kiselinom razlog je za prekid terapije i javljanje ljekaru.

Veoma rijetko: probavne smetnje poput žgaravice, mučnine, povraćanja, boli u stomaku

Učestalost nije poznata: erozivni gastritis, osjećaj nelagode u gornjem abdomenu

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetke: povišen nivo transaminaza, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: teške kožne reakcije (npr.erythema multiforme)

Poremećaji bubreg i urinarnog sistema

Vrlo rijetko: bubrežna disfunkcija

Paracetamol

Poremećaji krvnog i limfnog sistema

Vrlo rijetke: promjene krvne slike uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, pancitopeniju, agranulocitozu

Promjene imunološkog sistema

Vrlo rijetke: reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, urtikariju, mučnine, angioedem i Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza , znojenje, dispneju, hipotoniju i anafilaktički šok, bronhospazam kod bolesnika koji su alergični na NSAIL

Poremećaji jetra i žuči

Rijetke: poremećaji funkcije jetre,povišene transaminaze

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetke: crvenilo kože

Vrlo rijetko: teške kožne reakcije npr. Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: bronhospazam (vjerojatniji u bolesnika s astmom koji su osjetljivi na acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove).

Kofein

Nervni sistem

Nepoznata učestalost:omaglica, nervoza

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

• putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.
Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Povećan rizik od trovanja do fatalnog ishoda imaju stariji pacijenti, djeca, pacijenti s oboljenjem jetre, kod hronične konzumacije alkohola ili hronične neuhranjenosti, kao i pacijenti koji uzimaju lijekove koji su induktori enzima istovremeno sa terapijom ovim lijekom izloženi su većem riziku od trovanja uz mogućnost smrtnog ishoda.

Simptomi i liječenje predoziranja ASK-om i paracetamolom se sastoje od različitih simptoma i tretmana trovanja koji se odnose na pojedinačne sastojke.

Simptomi

Paracetamol

U prva 24 sata: bljedilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bolove u trbuhu.

Nakon 12-48 sati: oštećenje jetre

Bolesnici mogu osjećati privremeno subjektivno poboljšanje, ali blaga bol u trbuhu može ukazivati na zadržano oštećenje jetre.

Jedna doza paracetamola od otprilike 6 g ili više kod odraslih ili 140 mg/kg kod djece može izazvati hepatocelularnu nekrozu, što može dovesti do potpuno ireverzibilne nekroze i, posljedično, do hepatocelularne insuficijencije, metaboličke acidoze i encefalopatije, što opet može progresirati u komu i smrt. Primijećene su istodobno povišene vrijednosti transaminaza u jetri (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina kao i povećanje vremena protrombina koje se javlja 12 - 48 sati nakon unosa.

Klinički simptomi oštećenja jetre su obično vidljivi nakon 2 dana te dostižu maksimum nakon 4 - 6 dana.

Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom koje nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija može se razviti čak i u odsustvu teškog oštećenja jetre. Drugi nehepatički simptomi, kao što su miokardijalne abnormalnosti i pankreatitis, također su prijavljeni nakon predoziranja paracetamolom.

Acetilsalicilna kiselina

Simptomi blage akutne toksičnosti ASK su: hiperventilacija, tinitus, mučnina, povraćanje, oštećenje vida i sluha, omaglica i stanja konfuzije.

Kod teške intoksikacije mogu nastupiti delirij, drhtanje, grčevi, dispneja, znojenje, krvarenje, dehidracija, poremećaji ravnoteže kiselinske baze i elektrolitnog sastava plazme, hipertermija i koma.

Kofein

Simptomi toksičnosti se mogu pojaviti pri dozama kofeina od 1 g (15mg/kg) i višima ako se doza uzima u kratkom razdoblju.

Tipični rani simptomi trovanja kofeinom su podrhtavanje i nemir, a iza njih slijede mučnina, povraćanje, tahikardija i konfuzija. Uz tešku intoksikaciju mogu se javiti delirij, napadaji, hipokalijemija, hiperglikemija, supraventrikularne i ventrikularne tahiaritmije.

Terapija:

Paracetamol

Već zbog sumnje na trovanje paracetamolom je u prvih 10 sati indicirana intravenozna primjena donatora SH-grupe npr. N-acetil cistein. Međutim, N-acetil cistein se može dati i nakon toga, i do 48 sati nakon uzimanja paracetamola, te još uvijek imati terapijski učinak. U ovom slučaju, treba obezbijediti dugotrajni unos.

Plazmatske koncentracije paracetamola se spuštaju putem dijalize. Preporučuje se redovno praćenje plazmatskih koncentracija paracetamola.

Druge terapijske mogućnosti za liječenje trovanja s paracetamolom ovise o obimu i stepenu kliničkih simptoma prema standardnoj praksi na odjelu intenzivne njege.

Acetilsalicilna kiselina

Liječenje mora početi opštim mjerama (npr. aktivni ugljen, ispiranje želuca). Forsirana diureza se ne smije primjenjivati s obzirom da ne pojačava izlučivanje salicilata te može izazvati plućni edem. Mogu se primijeniti infuzije natrijevog bikarbonata i otopine kalijevog klorida. Koncentracije acetilsalicilatne kiseline u plazmi mogu se sniziti dijalizom.

Kofein

Simptomi centralnog nervnog sistema i konvulzije uslijed predoziranja kofeinom mogu biti tretirani benzodiazepinom, a supraventrikularne tahikardije antagonistima beta-blokatorima kao što je propranolol koji se primjenjuje intravenozno.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: preparat sa kombinacijom analgetika

ATC: N02BA51

Paracetamol je analgetik, antipiretik, ali je anti-inflamatorno djelovanje vrlo slabo. Mehanizam djelovanja je nejasan. Dokazano je da je uz paracetamol znatno veća inhibicija moždane nego periferne sinteze prostaglandina. Nadalje, tu je inhibicijski učinak endogenih pirogena na hipotalamusni centar regulacije temperaure, što je vjerovatno u korelaciji sa antipiretičkim učinkom.

Acetilsalicilna kiselima, kao predstavnik salicilata, pripada grupi lijekova nesteroidni analgetici/antiinflamatorici. Acetilsalicilna kiselima kao ester salicilne kiseline, lijek je sa analgetskim, antipiretičkim i antiinflamatornim dejstvima. Opisana je inhibicija ciklooksigenaze, a time i inhibicija stvaranja prostanoida, prostaglandina E2, prostaglandina I2 i tromboksana A2. Acetilsalicilna kiselina ima izraženu, nereverzibilnu aktivnost protiv trombocita.

Kofein je derivat ksantina koji, nakon terapijskih doza, djeluje prvenstveno kao antagonist adenozin receptora. Pritom je inhibitorski učinak adenozina na CNS smanjen. To ukratko uklanja umor kod ljudi i promiče mentalni performans i kapacitet.

Acetilsalicilna kiselina i paracetamol imaju različite komplementarne mehanizme djelovanja i vrijeme djelovanja je približno jednako. U nekoliko testiranja na životinjama sažeto je dodatno analgetsko dejstvo i dejstvo na regulaciji tjelesne temperature.

U jednoj studiji humane farmakologije, mogao se odrediti eksperimentalni aditivni analgetski učinak. Relativna jačina analgetske potencije kombinacije ASK, paracetamola i kofeina je prikazana u različitim studijama 1,3-1,7 s istom količinom ASK/paracetamola (1 svaka) i koja dovodi do odgovarajućeg smanjenja analgetskih supstanci.

Vrijeme do početka analgetskog učinka paracetamola uz kofein u različitim studijama 19-45 % (srednje vrijednosti studija) je skraćeno. Vrijeme do maksimalnog analgetičkog učinka acetilsalicilne kiseline uz kofein smanjuje se na polovinu.

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebom kontrolisanoj studiji sa jednom dozom, poređena je efikasnost kombinacije acetilsalicilne kiseline, paracetamola i kofeina u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu (500 mg), paracetamol (500 mg), acetilsalicilna kiselina plus paracetamol (500 mg plus 400 mg), kofein mg) i placebo kod akutne glavobolje i migrene. Doziranje se sastojalo od po 2 tablete. U primarnom ciljnom kriterijumu "Vreme za postizanje 50% smanjenja bola", trostruka kombinacija bila je superiornija u odnosu na komparator i placebo. Smanjenje bola od 50% postignuto je 1h 05 min nakon uzimanja trostruke kombinacije i oko 15 min kasnije nakon uzimanja pojedinačnih supstanci acetilsalicilne kiseline (p <0,0398) ili paracetamola (p <0,0016).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike Acetilsalicilna kiselina

Apsorpcija

Nakon oralne primjene do apsorpcije nejonizirane acetilsalicilne kiseline dolazi u želucu i crijevu.

Biotransformacija

Dio acetilsalicilne kiseline hidrolizira se u salicilat u stijenci crijeva. Nakon apsorpcije acetilsalicilna kiselina se rapidno pretvara u salicilat. Međutim, tokom prvih 20 minuta nakon oralne primjene ostaje dominantan oblik lijeka u plazmi.

Distribucija

Acetilsalicilna kiselina se veže na bjelančevine te se rapidno raspoređuje u sve dijelove tijela. Koncentracije acetilsalicilne kiseline u plazmi rapidno padaju s povećanjem koncentracije salicilata u plazmi. Poluvrijeme acetilsalicilne kiseline u plazmi je otprilike 15 minuta; za salicilat je 2 - 3 sata pri niskim dozama. Salicilati se nalaze u majčinom mlijeku i prolaze posteljicu.

Eliminacija; Linearnost

Salicilati, nastali rapidnim cijepanjem acetilsalicilne kiseline, uglavnom se eliminiraju putem metabolizma jetre. Metaboliti uključuju salicilurnu kiselinu, salicil fenol glukoronid, salicil acil glukoronid, gentizinsku kiselinu i gentizurnu kiselinu.

Stvaranje glavnih metabolita, salicilurne kiseline i salicil fenol glukoronida se lako zasićuje, a slijede Michaelis-Mentenovu kinetiku; druge metaboličke rute su procesi prvog reda. Kao rezultat, koncentracije salicilata u plazmi pri stanju ravnoteže povećavaju se disproporcionalno s dozom. Nakon doze acetilsalicilne kiseline od 325 mg, eliminacija je proces prvog reda, a poluvrijeme serum-salicilata je oko 2 do 3 sata; pri visokim dozama acetilsalicilne kiseline poluvrijeme se povećava na 15 do 30 sati.

Salicilat se također izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu; izlučena količina ovim putem povećava se s povišenjem doze te također ovisi o urinarnom pH, oko 30% doze se izlučuje u lužnatom urinu u usporedbi s 2% doze u kiselinskom urinu.

Paracetamol

Apsorpcija

Nakon oralne primjene paracetamol se rapidno i gotovo u potpunosti apsorbira iz tankog crijeva, a maksimalne koncentracije javljaju se u plazmi oko 0,5 do 2 h nakon ingestije.

Distribucija

Paracetamol se rapidno i ravnomjerno raspoređuje u tkivima i prolazi krvno-moždanu barijeru. Apsolutna bioraspoloživost varira između 65% i 89% ukazujući na učinak prvog prolaza od oko 20 - 40%. Uvjeti natašte ubrzavaju apsorpciju, ali imaju umjereni uticaj na bioraspoloživost.

Biotransformacija

Paracetamol se ekstenzivno metabolizira u jetri uglavnom u neaktivne konjugate glukuronske (oko 60%) i sumporne kiseline (oko 35%) koji se u potpunosti izlučuju putem urina u roku 24 sata. Manje od 5% doze se izlučuje u obliku nepromijenjene matične tvari. Ukupni klirens je oko 350 mL/min.

Eliminacija

Poluvrijeme u plazmi je 1,5 - 3 sata pri terapijskim dozama. Kod male djece poluvrijeme je produženo, a sulfatna konjugacija je dominantan metabolički put. Poluvrijeme paracetamola u plazmi također je produženo kod bolesnika s hroničnom bolešću jetre i abnormalnim vrijednostima albumina u plazmi i/ili omjerom vremena protrombina. Vežanje bjelančevina plazme je nisko (oko 5 do 20%) pri terapijskim dozama.

Kofein

Apsorpcija

Kofein se dobro i u potpunosti apsorbira, s apsorpcijskim poluvremenom od oko 10 minuta, amaksimalna koncentracija postiže se unutar 30 do 40 minuta.

Distribucija

Kofein se distribuira u većinu tkiva, prolazi krvno-moždanu barijeru, posteljicu, te se izlučuje u majčino mlijeko. Vezanje za proteine je relativno nisko (30-40%)

Biotransformacija; Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije relativno varira (3-11 sati). Kofein i njegovi metaboliti (ksantin i derivati mokraćne kiseline) se izlučuju uglavnom bubrežnim putem (86 % doze u roku 48 sati).

Kombinacija

Zbog kombinacije 3 aktivne tvari, doza svake pojedine komponente je niska. Nije primijećeno zasićenje eliminacijskih procesa s rizikom od produljenog poluvremena ili toksičnosti. Pri primjeni ove kombinacije, apsorpcija svih komponenti je rapidna a farmakokinetička svojstva odgovaraju poznatim farmakokinetičkim svojstvima pojedinih aktivne tvari u kombinaciji. Nisu primijećene značajne farmakokinetičke interakcije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Hronična toksičnost/subhronična toksičnost

Kod laboratorijskih životinja koje su dobijale srednje doze acetilsalicilne kiseline i/ili paracetamola tokom dužeg perioda prijavljeno je oštećenja bubrega, kao što su papilarna ili tubularna epitelna nekroza, gastrointestinalne ulceracije i krvarenja (acetilsalicilna kiselina), intersticijski nefritis, kao i hepatotoksično dejstvo (paracetamol). U eksperimentima na životinjama, pokazalo se da kofein izaziva čireve u gastrointestinalnom traktu, kao i oštećenja jetre i bubrega u visokim, terapijski nerelevantnim dozama tokom dužeg vremenskog perioda.

Ispitivanje toksičnosti u trajanju 26 tjedana s acetilsalicilnom kiselinom, paracetamolom i kofeinom (omjer 5/4/1) na štakorima otkrilo je jasne znakove acetilsalicilatnom kiselinom posredovane gastrointestinalne toksičnosti (erozije) uključujući smrtnost, ali bez dokaza pojačane nefrotoksičnosti.

Izloženost trostrukoj kombinaciji nije rezultirala povećanom toksičnošću organa u usporedbi s pojedinačnim tvarima. Na kinetiku acetilsalicilatne kiseline i paracetamola nije uticalo kombiniranje oba lijeka ili dodavanje kofeina.

Acetilsalicilatna kiselina pokazala je neke dokaze genotoksičnosti, ali je imala negativan nalaz kada je ispitivana u dugotrajnim testovima kancerogenosti.

Obimne studije nisu dale nikakve dokaze relevantnih genotoksičnih rizika vezanih za paracetamol u terapijskim, tj. netoksičnim dozama. Rezultati dugoročnih studija kod štakora i miševa pokazuju da nema relevantnih dokaza kancerogenog djelovanja nehepatotoksičnih doza paracetamola. Paracetamol nema mutagenog ni kancerogenog djelovanja na ljude.

Kofein ima, kao i ostali metilksantini, potencijal da razbija hromosome in vitro. Pregled naučno istraživačkih studija u vezi sa metabolizmom i mutagenošću kofeina nagovještava da se mutageni efekti ne očekuju in vivo. Dugoročne studije na miševima i pacovima nisu pronašle nijedan dokaz o karcinogenim efektima kofeina.

Reproduktivna toksičnost

Paracetamol, acetilsalicilna kiselina i kofein prolaze kroz placentu.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve dokaze o oštećenju fetusa uslijed djelovanja paracetamola.

U eksperimentima na životinjama (nekoliko vrsta), zabilježeno je da salicilati imaju teratogene efekte. Zabilježeni su poremećaj implantacije, embriotoksični i fetotoksični efekti, kao i poremećaji u sposobnosti učenja kod potomaka u slučaju prenatalnog izlaganja.

Pri vrlo visokim oralnim dozama (više od 100 mg / kg tjelesne težine), kofein je pokazivao embrio- i fetotoksične efekte, dok teratogeni efekti nisu uočeni.

Pri vrlo visokim oralnim dozama acetilsalicilatne kiseline i paracetamola, učinci na testise, epididimis i spermatogenezu, kao i postimplantacijska smrtnost primijećeni su na štakorima.

Kofein je, pri vrlo visokim oralnim dozama, uticao na postimplantacijsku smrtnost i indeks plodnosti u štakora i miševa. Klinička relevantnost ovih efekata je nepoznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza monohidrat,
- preželatinizirani škrob,
- kroskarmeloza natrij,
- kopovidon,
- kolidni silicij dioksid,
- stearinska kiselina

6.2. Inkompatibilnosti Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Otisnut na pakovanju.

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka datuma valjanosti

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne skladištiti na temperaturi iznad 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 10 tableta od (250+250+50) mg u PVC/PVDC-AI blister pakovanju (1 blister x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 20 tableta od (250+250+50) mg u PVC/PVDC-AI blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta)

6.6. Posebne mjere za odlaganje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta u apoteci.

7. Proizvođač

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet ZADA
Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet
Topirin, tablete 10x(250mg+250mg+50mg): 04-07.3-2-1719/18 od 01.11.2018.
Topirin, tablete 20x(250mg+250mg+50mg): 04-07.3-2-1718/18 od 01.11.2018.