

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Medinite sirup

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

30 ml sirupa (en merilni lonček) vsebuje 7,5 mg doksilaminijevega hidrogensukcinata (kar ustreza 5,2 mg doksilamina), 8 mg efedrinijevega sulfata (kar ustreza 6,2 mg efedrina), 15 mg dekstrometorfanijevega bromida (kar ustreza 11,0 mg dekstrometorfana) in 600 mg paracetamola.

Pomožne snovi: 30 ml sirupa vsebuje: 8,25 g saharoza,  
4,3 g etanol, 96 odstotni,  
77,4 mg (3,37 mmol) natrij

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

sirup

Bistra, zelena, rahlo viskozna tekočina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Za lajšanje prehladnih težav in gripoznih okužb, ki jih spremljajo dražeč, neproduktiven kašelj, izcedek iz nosu, blago draženje žrela, otekla sluznica, ki ovira dihanje, glavobol in bolečine v sklepih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki, stari več kot 16 let, zaužijejo enkrat na dan (zvečer pred spanjem) vsebino enega merilnega lončka (30 ml sirupa). Zdravljenje traja 3 do 5 dni. Če se po tem času stanje bistveno ne izboljša ali če bolnik še vedno kašlja, naj zaradi možnosti druge bolezni obišče zdravnika.

#### Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Medinite je kontraindicirano za otroke, stare manj kot 16 let.

#### Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro

Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro ne smejo jemati zdravila Medinite brez predhodnega posveta z zdravnikom.

#### Način uporabe

Steklenico je potrebno pred uporabo pretresti.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov.

Sirupa Medinite ne smejo jemati:

- bolniki z visokim krvnim tlakom in boleznimi srca
- bolniki z boleznijo ščitnice
- bolniki z astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnico, depresijo dihanja in insuficienco dihanja
- bolniki z glavkomom zaprtega ali ozkega zakotja
- bolniki s hudo okvaro jeter in ledvic
- alkoholiki
- bolniki s feokromocitomom
- bolniki s hiperplazijo prostate z zastajanjem seča in znatno oteženim odvajanjem urina
- epileptiki
- bolniki z možganskimi poškodbami
- bolniki, ki sočasno jemljejo inhibitorje MAO oziroma v obdobju 14 dni od prenehanja jemanja inhibitorjev MAO.

Zdravila ne smejo uporabljati nosečnice, doječe matere, otroci in mladostniki, mlajši od 16 let.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolniki z Gilbertovim sindromom, gastroezofagealnim refluksom, sladkorno boleznijo, zmanjšanim delovanjem ledvic ali motnjami delovanja jeter (npr. zaradi alkoholizma, vnetnih bolezni jeter) smejo jemati zdravila Medinite sirup samo po predhodnem pogovoru z zdravnikom. Nevarnost prevelikega odmerjanja je večja pri bolnikih z motnjami delovanja jeter zaradi alkoholizma.

Če je kašelj produktiven in nastaja veliko sluzi, se sme zdravilo Medinite sirup jemati samo po posvetu z zdravnikom in zelo previdno, kajti v tem primeru zaviranje kašlja ni zaželeno.

Sočasno jemanje zdravila Medinite sirup z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, lahko pomeni preveliko odmerjanje paracetamola, zato se ji morate izogibati.

Maksimalni dnevni odmerek paracetamola je 4 g.

Ob uporabi paracetamola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, vključno s tistimi z necirotično alkoholno boleznijo, priporočamo previdnost. Nevarnosti prevelikega odmerjanja so večje pri tistih z alkoholno boleznijo jeter.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Medinite sirup se lahko pojavi srčna ishemija.

#### **Posebna opozorila o pomožnih snoveh**

Zdravilo vsebuje 24,75 g oziroma 49,00 g saharoze. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Z vsakim odmerkom vzamete do 8,25 g

saharoze, če jemljete zdravilo v skladu z navodilom za odmerjanje. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Izdelek vsebuje 18 vol.% 96-odstotnega etanola. Vsak odmerek (en merilni lonček – 30 ml) vsebuje do 4,3 g etanola.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

To zdravilo vsebuje 3,37 mmol (ali 77,4 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojen vpliv sočasne uporabe zdravila Medinite sirup in drugih zdravil je različen.

*Zvečano delovanje – do zvečane nevarnosti pojava neželenih učinkov:*

- zdravil, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja, npr. antipsihotikov, uspaval, analgetikov, anestetikov in antiepileptikov; še posebej med sočasnim uživanjem alkohola se lahko medsebojno delovanje na nepredvidljiv način spremeni ali okrepi
- zdravil z antiholinergičnim delovanjem, npr. biperidena, tricikličnih antidepresivov
- zdravil, ki vsebujejo teofilin: zvečan notranji nemir, živčnost, tresenje rok, hiperaktivnost, želodčne težave, slabost in bruhanje
- zaviralcev MAO: zastajanje seča, akutno zvečanje intraokularnega tlaka, znižanje krvnega tlaka, visoka telesna temperatura, vznemirjenost
- zdravil, ki pospešujejo praznjenje želodca, npr. metoklopramida, domperidona
- zdravil, ki inducirajo jetrne encime (npr. alkohol, antikonvulzivi, itd.) lahko povečajo hepatotoksičnost paracetamola, zlasti po prevelikem odmerjanju.

Sirupa Medinite se zato sočasno z naštetimi zdravili ne sme uporabljati.

*Zmanjšanje delovanja:*

- fenitoina
- nevroleptikov
- zdravil, ki upočasnjujejo praznjenje želodca, npr. propantelina
- holestiramin, ki zmanjša absorpcijo paracetamola

*Druga možna medsebojna delovanja:*

- Kliničnega pomena medsebojnih delovanj zdravil, ki vsebujejo kumarin, še ni možno oceniti. Bolniki, ki uporabljajo peroralne antikoagulate, naj zato zdravilo Medinite sirup jemljejo samo pod zdravniškim nadzorom.
- Sočasno jemanje zdravil, ki inducirajo jetrne encime, npr. nekaterih uspaval in antiepileptikov, med drugim fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina, in hkratno jemanje rifampicina lahko zaradi sicer neškodljivega odmerka paracetamola povzroči nastanek jetrne okvare. To velja tudi za zlorabo alkohola.
- Zaradi sočasne uporabe paracetamola in zidovudina se lahko zmanjša število levkocitov, zato se smeta zdravili uporabljati sočasno samo po posvetovanju z zdravnikom.
- Izločanje kloramfenikola se lahko znatno upočasni, zato se zveča nevarnost zastrupitve s kloramfenikolom.
- Zaradi jemanja zdravil proti visokemu krvnemu tlaku, ki delujejo na osrednje živčevje, kot sta klonidin in alfametildopa, so lahko bolniki še bolj utrujeni.
- Znaki začetne poškodbe notranjega ušesa, ki so jo povzročila druga zdravila, se lahko prikrijejo.
- Izvidi kožnih testov (npr. za ugotavljanje alergije) so lahko med jemanjem zdravila Medinite sirup lažno negativni.
- Medsebojno delovanje z zaviralci encima Cyp450-2DG (npr. amiodaron, haloperidol, propafenon, kinidin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in tioridazin), dihidroergotamin
- Paracetamol lahko vpliva na nekatere izvide laboratorijskih preiskav (lažno zvišane koncentracije sečne kisline in lažno pozitivne ravni glukoze)

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o negativnem vplivu na plodnost

### Nosečnost

Čeprav v raziskavah o teratogenosti in na podlagi dolgoletnih izkušenj niso dokazali, da se zaradi jemanja zdravila zveča splošna nevarnost nastanka malformacij, se zdravila Medinite sirup med nosečnostjo ne sme jemati.

### Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju zdravila Medinite sirup v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Medinite sirup se med dojenjem ne sme uporabljati.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Medinite sirup lahko povzroči zaspanost, zato naj bolniki, pri katerih se pojavi zaspanost, ne vozijo avtomobila in upravljajo s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je naslednja:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )

Neznana (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### Očesne bolezni

#### *Redki*

Zvišanje intraokularnega tlaka.

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

#### *Redki*

Zvonjenje v ušesih, ki običajno izgine po prekinitvi jemanja zdravila.

### Srčne bolezni

#### *Redki*

Palpitacije in tahikardija

#### *Zelo redki*

Zvišanje ali znižanje krvnega tlaka in poslabšanje že pred zdravljenjem oslabelega delovanja srca, spremembe EKG

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

#### *Zelo redki*

Trombocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija, nevtropenija, levkopenija, pancitopenija

### Bolezni živčevja

#### Pogosti

Zaspanost

#### *Redki*

Vrtoglavica, podaljšan reakcijski čas, motnje koncentracije, glavobol, depresija, psihomotorična upočasnenost, spremljajoči učinki na vegetativno živčevje z nejasnim vidom, paradokсне reakcije, npr. nemir, vznemirjenost, anksioznost, tremor, napetost, nespečnost, nočne more, zmedenost, drhtenje, konvulzije. Poročali so tudi o halucinacijah.

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

#### *Zelo redki*

Dihanje je lahko oteženo zaradi zgostitve izločka, bronhospazem, občutek zamašenega nosu.

### Bolezni prebavil

#### *Pogosti*

Anoreksija, navzea in bruhanje

#### *Redki*

Želodčno-črevesne motnje, povečan želodčni refluks, zaprtje, driska, zmanjšan ali povečan apetit, suha usta, bolečine v trebuhu,

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

#### *Redki*

Mišična slabotnost, ki običajno izgine po prekinitvi jemanja zdravila.

### Bolezni sečil

#### *občasno*

Motnje pri odvajanju vode ali zastajanje urina, povečanje prostate

### Bolezni kože in podkožja

#### *Redki*

Kot pri uporabi vseh zdravil se lahko tudi med jemanjem zdravila Medinite sirup pojavijo preobčutljivostne reakcije: rdečica kože, izpuščaji in preobčutljivost kože za svetlobo (zato se bolniki ne smejo neposredno izpostavljati sončnim žarkom!).

### Bolezni imunskega sistema

#### *Redki*

Poročila o alergijskih ali preobčutljivostnih reakcijah, vključno s kožnimi izpuščaji, koprivnica, anafilaktična reakcija (otekanje obraza, znojenje, navzea, zmanjšanje krvnega tlaka, bronhospazem, šok).

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo že pri prvi uporabi zdravila; v takem primeru je potrebna nujna medicinska pomoč.

Če se pojavijo neželeni učinki, je priporočeno zdravljenje s zdravilom Medinite sirup takoj ustaviti. O tem je treba obvestiti zdravnika, ki bo določil nadaljnje primerne ukrepe.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ena steklenička zdravila Medinite sirup vsebuje 1,8 g oziroma 3,6 g paracetamola. Odmerek paracetamola celo po zaužitju polne stekleničke s 180 ml sirupa ne preseže največjega priporočenega dnevnega odmerka. Tudi druge učinkovine po zaužitju 180 ml zdravila Medinite sirup ne dosežejo največjih dnevnih odmerkov.

Vedno pa je treba pomisliti tudi na možnost zastrupitve z več zdravili hkrati, na primer pri ljudeh, ki imajo samomorilski namen.

## **Znaki zastrupitve**

### Paracetamol

Znaki zastrupitve s paracetamolom zaradi zaužitja njegovih prevelikih odmerkov se lahko pojavijo v 24 do 48 urah. Pojavijo se lahko motnje jetrnega delovanja z nekrozo jetrnih celic, vse do jetrne kome, ki je lahko usodna. Znane so tudi poškodbe ledvic zaradi tubulne nekroze. V prvi fazi (prvi dan) se lahko kot znaki zastrupitve s paracetamolom pojavijo navzea, bruhanje, potenje, zaspanost in splošno

slabo počutje, v drugi fazi (drugi dan) se subjektivno počutje izboljša, čeprav bolnik čuti po telesu blage bolečine, zvečajo se jetra, zvišata ravni transaminaz in bilirubina, podaljša tromboplastinski čas in zmanjša izločanje seča; v tretji fazi (tretji dan) so vrednosti transaminaz zelo velike, pojavijo se zlatenica, motnje strjevanja krvi, hipoglikemija, jetrna koma.

#### Efedrinijev sulfat

Prevelik odmerek efedrinijevega sulfata vpliva (ne glede na to, kako huda je zastrupitev) na osrednje živčevje (nemir, nespečnost, tremor in konvulzije) ter srce in ožilje (zvišanje krvnega tlaka, tahikardne, nadprekatne in prekatne motnje srčnega ritma).

#### Dekstrometorfanijev bromid

Znaki izrazito prevelikega odmerjanja so: vznemirjenosti, vrtoglavica, depresija dihanja, motnje zavesti, zmanjšanje vrednosti sladkorja v krvi, tahikardija, zvečan mišični tonus, ataksija, konvulzije.

#### Doksilaminijev hidrogensukcinat

Znaki zastrupitve so:

- zaspanost do kome, pri tem vznemirjenost in delirijaska zmedenost  
antiholinergični učinki: zamegljen vid, nastanek glavkoma, izostanek motilitete črevesja, zastajanje seča
- kardiovaskularni: hipotenzija, tahikardija ali bradikardija, prekatna tahiaritmija, odpoved srca ali krvnega obtoka
- hipertermija ali hipotermija
- napadi krčev možganskega izvora
- zapleti pri dihanju: cianoza, depresija dihanja, zastoj dihanja, aspiracija.

### **Zdravljenje zastrupitev**

#### Paracetamol

Pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje bistvenega pomena. Kljub pomanjkanju signifikantnih zgodnjih simptomov je potrebno bolnike nujno napotiti v bolnišnico po takojšnjo zdravniško pomoč in pri vsakem bolniku, ki je zaužil približno 7,5 g ali več paracetamola v preteklih 4 urah je potrebno opraviti izpiranje želodca. Priporočena je peroralna uporaba metionina ali intravenozno N-acetilcistein, ki bi lahko imela ugoden učinek vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Na voljo morajo biti tudi splošni podporni ukrepi.

Zdravljenje drugih simptomov je simptomatsko.

#### Efedrinijev sulfat

Bolnika je treba takoj poleči (razbremenitev krvnega obtoka, preprečitev možganske ishemije) in zagotoviti delovanje vitalnih organov. Bolnik diha s pomočjo dodatka kisika, v smrtno nevarnih primerih je potrebno izvajati umetno dihanje in masaža srca. Izzvati je treba bruhanje in po potrebi izprati želodec (če se pojavijo znaki vpliva na osrednje živčevje ter srce in ožilje, je potrebna posebna premedikacija). V pol litra mlačne vode je treba za pripravo suspenzije dodati po eno žlico natrijevega sulfata in aktivnega oglja. Suspenzija (0,2 do 0,5 g natrija in aktivnega oglja na kg telesne mase glede na zaužito količino zdravila) se uporabi peroralno ali kot dodatek tekočini za izpiranje želodca. Občasno pospeševanje diureze se priporoča šele po zadostnem simptomatskem zdravljenju. Urinu zmanjšamo vrednost pH < 6,5, npr. z askorbinsko kislino, vendar le ob skrbni kontroli kislinsko-baznega ravnotežja.

Hemodializa ali hemoperfuzija sta lahko uspešni pri hudih zastrupitvah s simpatikomimetiki.

Nadaljnji simptomatski ukrepi:

Pri izraziti hipertenziji, ki se spontano ne zmanjša hitro, je učinkovita uporaba različnih nevroleptikov, npr. droperidola, klorpromazina, ki delujejo antihipertenzijsko in pomirjujoče. V lažjih primerih je za antihipertenzijsko ali antianginozno zdravljenje primeren glicerol trinitrat. Poskusi s specifičnimi simpatolitiki ali ganglijskimi blokatorji ne zagotavljajo uspeha in so v določenih okoliščinah nevarni. Pri vznemirjenosti ali konvulzijah se uporablja diazepam, če ta ni učinkovit pa heksobarbital ali

evipan-natrij, i.v. (ob pripravljenosti na intubacijo). Pri tahikardnih motnjah ritma se previdno poskuša z zaviralci receptorjev beta. Zlasti pri trepetanju prekatov se uporabi prokainamid. Spremljati je treba delovanje srca (EKG) in po potrebi ukrepati; v smrtno nevarnih primerih je treba spremljati in korigirati tudi elektrolitsko in kislinsko-bazno ravnovesje, telesno temperaturo (posebno pri otrocih – fizikalna metoda) in vrednost sladkorja v krvi.

#### Dekstrometorfanijev bromid

Po potrebi je treba sprejeti intenzivne medicinske ukrepe: intubacijo in umetno dihanje. Potrebni utegnejo biti tudi ukrepi za varovanje pred izgubo toplote in vzdrževanje volumna tekočine.

#### Doksilaminijev hidrogensukcinat

Zdravljenje je simptomatsko.

- Po zaužitju večje količine učinkovine je treba čimprej izprati želodec oz. izzvati bruhanje.
- Uporaba analeptikov je kontraindicirana: prag za krče se lahko zaradi uporabe zdravila Medinite sirup zniža in tako zveča nagnjenost k napadom možganskih krčev.
- Pri hipotoniji se zaradi paradoksnega poslabšanja ne sme uporabljati sredstev, ki bi delovala kot adrenalin (npr. trajna kapljična infuzija noradrenalina), ali angiotenzinamida. Uporabi vzburjevalcev receptorjev beta se je treba izogibati, ker zvečujejo vazodilatacijo.
- Antiholinergične simptome se zdravi s fitosostigminijevim salicilatom (1 do 2 mg i.v.). Bolnik dobi po potrebi še en odmerek, rutinska uporaba pa zaradi hudih neželenih učinkov ni priporočena.
- V primeru ponovitve epileptičnega napada dobi bolnik antikonvulzijska sredstva, pri tem pa je treba zaradi nevarnosti depresije dihanja zagotoviti možnost umetnega dihanja.
- Forsirana diureza je le malo učinkovita, kajti v seču je le majhna količina antihistaminikov. Kadar ni možno izključiti zastrupitve z več učinkovinami hkrati, pa sta smiselni hemodializa in peritonealna dializa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antitusiki, kombinacije brez ekspektoransov, oznaka ATC: R05D

#### Paracetamol

Paracetamol deluje analgetično, antipiretično in zelo šibko protivnetno. Mehanizem delovanja ni popolnoma pojasnjen. Dokazano je, da izrazito zavira nastajanje prostaglandinov v možganih, medtem ko periferno sintezo prostaglandinov zavira le šibko. Paracetamol zavira tudi delovanje endogenih pirogenov na center za uravnavanje temperature v hipotalamusu.

#### Efedrinijev sulfat

Efedrin je alkaloid, ki je v naravi v *Ephedri vulgaris*. Kot indirektno simpatikomimetični amin neselektivno spodbuja vse znane adrenergične receptorje alfa in beta ter pospešuje sproščanje endogenega noradrenalina iz simpatičnih živčnih končičev in zavira njegov ponovni privzem aksoplazmo. Na receptorje deluje tudi neposredno simpatikomimetično. Pri tem so na podlagi substitucije dušika vzdraženi predvsem adrenergični receptorji beta. Efedrin vzburja adrenergične receptorje beta1 in tako deluje na srce pozitivno inotropno in kronotropno. Z agonističnim delovanjem na adrenergične receptorje beta2 povzroča ohlapnost gladkega mišičja bronhijev. Prek adrenergičnih receptorjev beta vpliva na krčenje gladkega mišičja arteriol, zato se oteklost sluznic zmanjša. Manjša koncentracija efedrina povzroči pri človeku vazokonstrikcijo, večja pa vazodilatacijo. Učinek na osrednje živčevje je podoben učinku amfetamina. Efedrin zmanjšuje tonus mišičja maternice in sečnega mehurja ter zvečuje tonus mišičja njegovega sfinktra.

### Dekstrometorfanijev bromid

Dekstrometorfanijev bromid je 3-metoksi-levorfanolov derivat. Deluje kot antitusik. V terapevtskih odmerkih ne deluje analgetično in psihozomimetično in ne povzroča depresije dihanja, odvisnost pa le v majhni meri. Dekstrometorfanijev bromid v terapevtskih odmerkih ne zavira ciliarne aktivnosti v dihalih.

### Doksilaminijev hidrogensukcinat

Doksilamin je derivat etanolamina. Zavira delovanje histaminskih receptorjev H1. S tem zmanjšuje stimulacijo receptorjev H1, zaradi česar se med drugim razširi ožilje, zveča prepustnost kapilarnih sten in občutljivost receptorjev za bolečine. Doksilamin deluje tudi antiholinergično (npr. zavira izločanje nosne sluznice), pa tudi sedacijsko.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### Zdravilo

Ker se zdravilo Medinite sirup jemlje samo enkrat na dan, in to zvečer pred spanjem, ni pričakovati, da bi se njegove učinkovine začele kopičiti, če se ga jemlje le nekaj dni, kot je predvideno.

Primerjava biološke uporabnosti posameznih učinkovin z biološko uporabnostjo zdravila ni potrdila terapevtsko pomembne razlike ali interakcij sestavin.

### Paracetamol

#### Absorpcija

Paracetamol se po peroralni uporabi absorbira hitro in popolnoma. Sistemska uporabnost je odvisna od odmerka in niha med 70 in 90 %. Plazemska vrednost je največja čez pol ure do čez uro in pol, odvisno od vrste farmacevtskega pripravka.

#### Porazdelitev

Vezava na beljakovine je majhna (do 10 %), zveča pa se po zaužitju prevelikega odmerka. Največji učinek in povprečno trajanje delovanja (4 do 6 ur) sta delno odvisna od koncentracije.

#### Presnova

Pri presnavljanju v jetrih nastanejo po konjugaciji z glukuronsko kislino (približno 55 %), žveplovo kislino (35 %) in cisteinom farmakološko neaktivni presnovki, ki se izločajo skozi ledvice. Nastane tudi majhna količina toksičnih presnovkov p-aminofenol in z N-hidroksilacijo N-acetil-p-benzohinomin, ki se vežeta na glutation in cistein.

#### Izločanje

Skozi ledvice se v nespremenjeni obliki izloči samo 4 % zaužitega paracetamola, večina pa v obliki neaktivnih presnovkov.

Razpolovna doba izločanja traja povprečno uro in pol do dve uri in pol. V 24 urah se skoraj popolnoma izloči. Razpolovna doba se podaljša pri bolnikih z motnjami pri delovanju jeter in ledvic, pri tistih, ki so zaužili prevelik odmerek, in pri novorojenčkih.

### Efedrinijev sulfat

#### Absorpcija

Efedrin se v dveh urah do dveh urah in pol po peroralni uporabi skoraj popolnoma absorbira.

#### Presnova

Presnavljanje efedrina je pri različnih vrstah zelo različno. Presnovi se z aromatično hidroksilacijo, N-dealkilacijo in oksidacijsko deaminacijo. V majhni meri se oksidacijsko deaminira do 1-fenil-1,2-propandiola in na stranski verigi oksidira v benzojevo kislino. Plazemska razpolovna doba traja 5,2 in 6,7 ur.

#### Izločanje

Efedrin se pri človeku izloča v glavnem skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Štiriindvajset ur po peroralni uporabi se v nespremenjeni obliki izloči 79 do 88 % efedrina, po 48 urah pa 97 %. Izločanje



efedrina skozi ledvice je odvisno od vrednosti pH; z zakisanim seča se izločanje zveča, z alkaliziranjem pa zmanjša. Skupna količina izločenega efedrina je po peroralni in intravenski uporabi učinkovine podobna.

#### Dekstrometorfanijev bromid

##### Absorpcija

Dekstrometorfanijev bromid se po peroralni uporabi hitro absorbira. Plazemska koncentracija je največja čez dve uri.

Delovati začne 15 do 30 minut po peroralni uporabi; učinek traja približno tri do šest ur.

##### Presnova

Dekstrometorfanijev bromid se presnavlja v jetrih (učinek prvega prehoda). Bistveni stopnji razgradnje sta oksidacijska O- in N-demetilacija, ki jima sledi konjugacija. Glavni aktivni presnovek je dekstrorfan. Nastaneta še (+)-3-metoksimorfinan in (+)-3-hidroksimorfinan.

##### Izločanje

Genetski polimorfizem je pri oksidacijskem presnavljanju (debrisokvinski tip) 5- do 10- odstoten. Zato lahko del, ki se izloči skozi ledvice v 48 urah po peroralni uporabi, niha med 20 in 86 % odmerka. V seču so prosti ali vezani presnovki, samo majhen del učinkovine se izloči v nespremenjeni obliki. V blato se je izloči manj kot odstotek. Plazemska razpolovna doba izločanja traja 1,2 do 2,2 uri in se lahko pri zmanjšanem presnavljanju (polimorfizem) podaljša do 45 ur.

#### Doksilaminijev hidrogensukcinat

##### Absorpcija

Doksilamin se po zaužitju skoraj popolnoma absorbira. Učinkovati začne v 30 minutah. Serumna koncentracija je največja (99 ng/ml) 2,4 ure po peroralni uporabi enkratnega 25-miligramskega odmerka; učinkovina deluje tri do šest ur.

##### Presnova

Presnavlja se pretežno v jetrih; dokazani so N-demetildoksilamin in N,N-didemetildoksilamin ter njun N-acetilni konjugat.

##### Izločanje

Razpolovna doba izločanja je 10,1 ur.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

#### **Akutna toksičnost**

V raziskavah o akutni toksičnosti pri podganah, ki so zdravilo dobivale peroralno, so ugotovili naslednje vrednosti LD50: pri samcih od 1043 do 2667 mg/kg telesne mase in pri samicah od 753 do 2564 mg/kg telesne mase. Pri nekaterih živalih so opazili depresijo osrednjega živčevja, nenormalen pomik zrkla, razširjene zenice, zastoj krvi v pljučih, oteklino, vnetje sluznice prebavil, skotilo se je manjše število živih mladičev. Najpogostejši klinični znaki, ki so jih opazili v vseh raziskavah akutne toksičnosti, so bili solzenje, motnost leče, zoženje zenice, slinjenje, tresenje, nistagmus, zmanjšana aktivnost, pobitost, neusklajenost mišičnih gibov, oslabelelost.

Pri raziskavah na psih, ki so dobivali nekajkrat večje odmerke od terapevtskih, so ugotovili histaminske reakcije: zvišano telesno temperaturo, deformacijo obraza, zatekle veke, vnetje veznice.

#### **Subakutna toksičnost**

V raziskavah o subakutni toksičnosti (30 dni) pri podganah so živali zdravilo dobro prenašale, če odmerki niso presegli 12 mg na kilogram telesne mase na dan. Učinki, ki so jih opazili pri nekaterih živalih, so bili blažja anemija in zvečanje vrednosti sladkorja v krvi, vendar še vedno v normalnih mejah. Blažjo anemijo so opazili tudi pri psih, ki so dobivali 4 mg/kg zdravila na dan peroralno.

### **Kronična toksičnost**

Pri podganah in psih so raziskave o kronični toksičnosti zdravila trajale 18 in 12 mesecev. Ugotovili so le blažje zmanjšanje telesne mase pri podganjih samcih, ki so dobivali velike odmerke zdravila. Pri psih se je pojavila blaga methemoglobinemija, retikulocitoza, blaga anemija in nekaj Heinzevih telesc.

### **Teratogenost, embriotoksičnost in vpliv na sposobnost razmnoževanja**

Pri brejih podganah, ki so dobivale zdravilo neposredno v želodec (10 ml/kg/dan) od 6. do 15. dneva brejosti, niso opazili nobenih smrtnih primerov. Pri pregledu zarodkov so opazili statistično pomembne motnje osifikacije metakarpalnih in metatarzalnih kosti. Pri zajcih, ki so dobivali Medinite peroralno v obdobju organogeneze (od 6. do 19. dne brejosti), pa so ugotovili, da je zdravilo v odmerku 10 ml/kg/dan toksično. Pri živalih so opazili ataksijo, nekoordiniranost, zmanjšanje telesne mase. Zarodki so bili manjši, imeli so motnje osifikacije na dolgih kosteh in kosteh glave, spremembe števila reber in hrbteničnih vretenc. Slednje je lahko posledica nezrelosti zarodka. Večjih morfoloških sprememb, povezanih z zdravilom, niso opazili.

Podatkov, da bi zdravilo vplivalo na plodnost, v literaturi ni.

### **Kancerogenost in mutagenost**

V raziskavi pri podganah, ki je trajala 18 mesecev, niso ugotovili kancerogenih učinkov.

Podatkov, da bi zdravilo delovalo mutageno, v literaturi ni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prečiščena voda, saharoza, etanol, 96 odstotni, glicerol, makrogol 6000, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, natrijev benzoat, anetol, kinolinsko rumeno (E 104) in indigotin (E 132).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Škatla s steklenico iz stekla hidrolitske odpornosti tipa III po 90 ml sirupa z za otroke varno zaporko iz polietilena in merilnim lončkom iz polietilena.

Škatla s steklenico iz stekla hidrolitske odpornosti tipa III po 180 ml sirupa z za otroke varno zaporko iz polietilena in merilnim lončkom iz polietilena.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35  
1231 Ljubljana – Črnuče  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-766/13 90 ml  
5363-I-767/13 180 ml

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

17.5.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.04.2013