

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Coldrex tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

-	paracetamol	500 mg
-	kofein	25 mg
-	fenilefrinijev klorid	5 mg
-	terpin hidrat	20 mg
-	askorbinsko kislino	30 mg

Pomožna snov z znanim učinkom:

-	sončno rumeno FCF (E110)	0,4 mg
---	--------------------------	--------

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ovalna, oranžno-bela dvoplastna tableta z reliefnim napisom "Coldrex".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Coldrex je indicirano za lajšanje simptomov prehlada in gripe, vključno z glavobolom, bolečinami v žrelu, bolečinami v mišicah, kongestijo nosne sluznice, sinuzitisom in s sinuzitisom povezano bolečino ter akutnim kataralnim vnetjem nosne sluznice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Coldrex je namenjeno za peroralno uporabo.

Uporabiti je potrebno najmanjši učinkoviti odmerek za lajšanje simptomov.

Odmerjanje

- **Odrasli in mladostniki (stari 12 – 18 let):**

Ena do dve tableti vsakih 4 do 6 ur. Bolnik ne sme vzeti več kot dve tableti štirikrat na dan. Bolnik lahko v 24 urah vzame največ 8 tablet. Bolnik ne sme vzeti zdravila pogosteje kot vsake 4 ure. Bolnik lahko brez zdravniškega posveta jemlje zdravilo največ 7 dni.

- **Otroci, mlajši od 12 let:**

Otroci, mlajši od 12 let, zdravila Coldrex ne smejo jemati, razen po nasvetu zdravnika.

Način uporabe

Tableto pogoltnite z nekaj tekočine.

Bolnik ne sme preseči navedenega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Bolnik zdravila Coldrex ne sme jemati:

- če je preobčutljiv na paracetamol, kofein, fenilefrinijev klorid, terpin hidrat, askorbinsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- če ima okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic, visok krvni tlak, povečano delovanje ščitnice, sladkorno bolezen ali srčne bolezni.
- če se zdravi s tricikličnimi antidepresivi ali z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.
- če se zdravi ali se je v zadnjih 2 tednih zdravil z zaviralcem monoaminooksidaz.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebuje paracetamol. Bolnik ne sme sočasno jemati drugih zdravil proti gripi ali prehladu, uporabljati drugih dekonjestivov ali drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol. Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, lahko privede do prevelikega odmerjanja. Preveliko odmerjanje s paracetamolom se na začetku kaže s simptomi kot so bledica, slabost, bruhanje, anoreksija in trebušne bolečine in lahko povzroči odpoved jeter, ki lahko vodi do presaditve jeter ali smrti.

Poročali so o primerih okvare/odpovedi jeter pri bolnikih, ki imajo pomanjkanje glutaciona, do česar lahko pride pri bolnikih, ki so močno podhranjeni, anoreksični, imajo nizek indeks telesne mase ali kronično prekomerno uživanje alkohola.

Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic lahko to zdravilo uporabljajo le pod zdravniškim nadzorom. Pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter obstaja večje tveganje za preveliko odmerjanje.

Pri bolnikih, ki imajo pomanjkanje glutaciona, kot npr. pri sepsi, lahko uporaba paracetamola poveča tveganje za metabolno acidozo.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutaciona (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Bolnik se naj pred jemanjem zdravila Coldrex posvetuje z zdravnikom pri naslednjih stanjih: kardiovaskularne bolezni, glavkom z zaprtim zakotjem, feokromocitom, povečanje prostate in okluzivna vaskularna bolezen (npr. Raynaudov fenomen).

Zdravila Coldrex naj ne jemljejo bolniki, ki se zdravijo z drugimi simpatomimetiki (kot so dekonjestivi, zaviralci apetita in amfetaminu podobni psihostimulansi) (glejte poglavje 4.5).

Izogibati se je potrebno uživanju velikih količin kofeina (npr. kave, čaja ali nekaterih pijač v pločevinkah) v času jemanja zdravila Coldrex.

Zdravilo Coldrex vsebuje sončno rumeno FCF (E110)

Zdravilo Coldrex vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Coldrex vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metoklopramid ali domperidon lahko povečata absorpcijo paracetamola, holestiramin pa jo lahko zmanjša. Pri dolgotrajni in vsakodnevni redni uporabi paracetamola se lahko okrepi antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov ter s tem poveča tveganje za pojav krvavitev, občasna uporaba pa ni povezana s pomembnejšimi učinki. Menimo, da pri kratkotrajni uporabi priporočenih odmerkov zdravila Coldrex, omenjene interakcije s paracetamolom niso klinično pomembne.

Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Zaradi medsebojnega delovanja med simpatikomimetičnimi amini, kot je fenilefrin, in zaviralci monoaminooksidaz, se lahko zviša krvni tlak. Fenilefrin lahko medsebojno deluje z drugimi simpatikomimetičnimi amini in vazodilatatorji. Poveča se lahko tveganje za kardiovaskularne neželene učinke. Fenilefrin lahko zmanjša učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in antihipertenzivov. Tveganje za hipertenzijo in druge kardiovaskularne neželene učinke je povečano. Pri stanjih, pri katerih se predpisujejo ta zdravila, je uporaba zdravila Coldrex kontraindicirana.

Sočasna uporaba fenilefrina in tricikličnih antidepresivov (npr. amitriptilina) lahko poveča tveganje za kardiovaskularne neželene učinke.

Sočasna uporaba fenilefrina in digoksina ali drugih srčnih glikozidov lahko poveča tveganje za nepravilen srčni ritem ali srčni napad.

Ob sočasnem uživanju zdravil, ki inducirajo jetrne encime (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampicin, barbiturati), se poveča tvorba hepatotoksičnih presnovkov paracetamola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Coldrex ni priporočljivo jemati med nosečnostjo.

Veliko število podatkov o uporabi paracetamola pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate.

Zdravila Coldrex ni priporočljivo jemati med nosečnostjo zaradi možnega povečanega tveganja za spontani splav, povezanega z uživanjem kofeina.

Na podlagi izkušenj pri ljudeh, fenilefrinijev klorid ob dajanju med nosečnostjo povzroča prirojene malformacije. Dokazali so tudi, da je verjetno povezan s pojavom hipoksije pri plodu. Fenilefrina se med nosečnostjo **ne sme** uporabljati, razen če zdravstveno stanje bolnice zahteva zdravljenje (glejte poglavje 5.3). Pred jemanjem zdravila je obvezen posvet z zdravnikom.

Dojenje

Zdravilo Coldrex se naj med dojenjem uporablja le po navodilu zdravnika.

Raziskave pri človeku kažejo, da paracetamol v priporočenih odmerkih ne vpliva na dojenje ali na dojenega otroka.

Kofein v materinem mleku ima lahko potencialno stimulativen učinek na dojenega otroka, vendar signifikantne toksičnosti ni bilo opaziti.

Fenilefrin se lahko izloča v materino mleko, vendar so te količine zanemarljive.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu zdravila na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnikom je potrebno svetovati, da naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če imajo omotico.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki učinkovine v priporočenih odmerkih običajno dobro prenašajo.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Paracetamol

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji, angioedemom in Stevens- Johnsonovim sindromom	Zelo redki
	Anafilaksija	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija	Zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Bronhospazem pri bolnikih občutljivih na acetilsalicilno kislino in druga nesteroidna protivnetna zdravila	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Jetrna okvara	Zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo	Neznana

Poročali so o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij.

Poročali so tudi o možnem pojavu agranulocitoze, vendar ni dovolj podatkov, ki bi potrjevali vzročno povezavo med jemanjem paracetamola in pojavom agranulocitoze.

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4).

Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

Kofein

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	Razdražljivost in omotica	Neznana

Pri sočasnem jemanju zdravila in uživanju kave se lahko pojavijo tudi: nespečnost, nemir, anksioznost, razdražljivost, glavoboli, motnje v prebavnem traktu in palpitacije.

Fenilefrinijev klorid

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	Glavobol Omotica Nespečnost Razdražljivost	Neznana Neznana Neznana Pogosti
Srčne bolezni	Palpitacije Tahikardija	Neznana Neznana
Bolezni prebavil	Driska Bruhanje	Neznana Neznana
Žilne bolezni	Dvig krvnega tlaka	Neznana
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis)	Redki
Očesne bolezni	Midriaza Akutni glavkom zaprtega zakotja	Neznana Neznana
Bolezni sečil	Disurija Zastoj urina	Neznana Neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Paracetamol

Znaki prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, slabost, bruhanje, anoreksija in trebušne bolečine. Okvara jeter lahko nastopi že 12 do 48 ur po zaužitju prevelikega odmerka. Pojavijo se lahko nepravilnosti pri presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko odpoved jeter napreduje v encefalopatijo, komo in smrt. Potrebna je lahko presaditev jeter. Akutna odpoved ledvic z akutno tubulno nekrozo se lahko razvije celo brez hude okvare jeter. Poročali so o srčni aritmiji in pankreatitisu. Okvare jeter lahko nastanejo pri odraslih, ki so vzeli 10 g paracetamola ali več.

Presežek toksičnega presnovka (pri priporočenih odmerkih paracetamola se le-ta nevtralizira z glutationom) se ireverzibilno veže na jetno tkivo.

V primeru prevelikega odmerjanja paracetamola je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje, tudi če bolnik še nima simptomov prevelikega odmerjanja. Če je bolnik v zadnjih 4 urah zaužil 7,5 g paracetamola ali več, mu je treba izprati želodec. Morda bo potrebno zdravljenje z N-acetilcisteinom

ali metioninom, kar je lahko uspešno do 48 ur po zaužitju prevelikega odmerka. Zagotoviti je treba primerno oskrbo bolnika.

Kofein

Preveliki odmerki kofeina lahko povzročijo epigastrično bolečino, bruhanje, diurezo, tahikardijo ali srčno aritmijo, stimulacijo centralnega živčnega sistema (nespečnost, razdražljivost, razburjenje, vznemirjenje, živčnost, tremor in konvulzije).

Za izražanje za kofein klinično značilnih znakov prevelikega odmerjanja zdravila Coldrex je pomembno upoštevati sočasno resno zastrupitev jeter zaradi visokega odmerka paracetamola. Na voljo ni specifičnega antidota, toda lahko se uporabijo podporni ukrepi.

Fenilefrinijev klorid

Preveliki odmerki fenilefrinijevega klorida se kažejo v znakih, ki so podobni tem, ki so navedeni v poglavju Neželeni učinki. Dodatno se lahko pojavijo simptomi kot so razdražljivost, nervoznost, hipertenzija in možna refleksna bradikardija. V nekaterih hujših primerih se lahko pojavi zmedenost, halucinacije, epileptični napad in aritmija. Kljub temu bi morala biti količina fenilefrina, ki bi povzročila resno zastrupitev s fenilefrinom, precej višja kakor je količina paracetamola v zdravilu Coldrex, ki povzroči zastrupitev jeter.

Zdravljenje poteka klinično. Močno hipertenzijo lahko zdravimo z zdravili iz skupine zaviralcev receptorjev alfa, npr. fentolaminom.

Askorbinska kislina

Visoki odmerki askorbinske kisline (>3000 mg) lahko povzročijo prehodno drisko in druge gastrointestinalne učinke, kot so navzea ali neugoden občutek v trebušni votlini. Možnost zastrupitve z askorbinsko kislino v zdravilu Coldrex je precej majhna, saj bi pri prekomernem odmerku prej nastopila s paracetamolom povezana zastrupitev jeter.

Terpinijev hidrat

Previsok odmerek lahko povzroči gastrointestinalne težave, kot so navzea, bruhanje in bolečina v trebušni votlini.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi analgetiki in antipiretiki, Paracetamol; kombinacije brez psiholeptikov, oznaka ATC: N02BE51

Paracetamol je analgetik in antipiretik.

Kofein je močan stimulans osrednjega živčevja.

Askorbinska kislina je običajna sestavina zdravil proti prehladu in gripi. Nadomesti pomanjkanje vitamina C, ki se pojavi v začetni fazi virusnih okužb.

Fenilefrinijev klorid je simpatikomimetik in deluje dekongestivno na nosno sluznico. Ima v glavnem direktne učinke na adrenergičnih receptorjih, deluje predvsem na alfa-adrenergične receptorje, ki so povezani s kongestijo nosne sluznice.

Terpin hidrat poveča sekrecijo bronhialne sluznice. Uporabljamo ga kot ekspektorans.

O sedativnem delovanju učinkovin ni dokazov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Paracetamol se pri peroralni uporabi hitro absorbira iz zgornjega dela tankega črevesa. Po zaužitju 1.000 mg odmerka so pri odraslih največje plazemske koncentracije (od 15 do 20 µg/ml) dosežene v 30 do 120 minutah. Na hitrost absorpcije vpliva hitrost praznjenja želodca. Vezava na plazemske proteine je minimalna, zdravilo pa se porazdeli v vsa tkiva. Presnova paracetamola poteka predvsem v jetrih. Pri odraslih se po 1.000 mg peroralnem odmerku 50 do 60 % paracetamola izloči z urinom v obliki konjugatov z glukuronsko kislino, od 25 do 35 % v obliki konjugatov s sulfatom, do 5 % v nespremenjeni obliki in od 2 do 5 % v obliki presnovkov s cisteinom ali merkapturino kislino. Slednja nastane pri vezavi glutationa z oksidiranim presnovkom paracetamola, N-acetil-p-benzokinoniminom (NAPQI). Pri otrocih, starih od 10 do 12 let, je sulfatiranje primarni način izločanja. Izločanje z urinom je hitro. Pri peroralni uporabi je plazemski razpolovni čas od 1 do 4 ure.

Kofein

Kofein se pri peroralni uporabi hitro absorbira. Porazdelitev po telesu je obsežna. Največje plazemske koncentracije so dosežene v eni uri. Plazemski razpolovni čas je približno 3,5 ure. Kofein se skoraj popolnoma presnavlja v jetrih z oksidacijo. Od 65 do 80 % zaužitega odmerka kofeina se izloči z urinom v obliki 1-metilsečne kisline in 1-metilksantina. Plazemski razpolovni čas kofeina je približno štiri ure.

Askorbinska kislina

Askorbinska kislina se iz črevesa hitro absorbira. Porazdelitev po telesnih tkivih je obsežna. Plazemska koncentracija askorbinske kisline se povečuje z odmerkom do konstantne ravni, ki je dosežena z odmerkom približno od 90 do 150 mg na dan. Askorbinska kislina je prisotna v plazmi in se obširno porazdeli po telesu. Vezava na plazemske proteine je 25-odstotna, vendar pa specifičnega vezavnega proteina niso odkrili. Askorbinska kislina prehaja preko placente in se izloča z materinim mlekom. Pri zdravih osebah znašajo telesne zaloge askorbinske kisline 1,5 grama, vendar pa so telesne zaloge pri odmerkih, večjih od 200 mg na dan, lahko večje.

Askorbinska kislina se presnavlja v jetrih, predvsem do dehidroaskorbinske kisline. Askorbinska kislina in njeni presnovki se izločajo z urinom in žolčem. Količine askorbinske kisline, ki presegajo telesne potrebe, se izločajo nespremenjena z urinom, kar je običajno pri uporabi odmerkov, večjih od 200 mg na dan.

Askorbinska kislina lahko medsebojno deluje s številnimi zdravili, vključno z antikoagulantmi, peroralnimi kontraceptivi, fenotiazini in desferioksaminom, vendar pa te interakcije niso klinično pomembne.

Fenilefrinjev klorid

Fenilefrin se pri peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira iz prebavil. Zaradi obsežne predsistemske presnove v črevesni steni je njegova biološka uporabnost v primerjavi z intravensko uporabo le približno 40-odstotna. Največje plazemske koncentracije so dosežene v eni do dveh urah po zaužitju. Srednji plazemski razpolovni čas se giblje od dveh do treh ur.

Volumen porazdelitve je velik (200 do 500 litrov). Kaže, da je prehajanje preko krvno-možganske pregrade in izločanje z materinim mlekom minimalno. Fenilefrin ne prehaja preko placente. Obseg vezave na proteine ni znan.

Fenilefrin se obsežno presnavlja v črevesni steni in jetrih. Glavna presnovna pot je sulfatiranje in glukuronidacija 3-hidroksilne skupine in oksidativna deaminacija z monoaminooksidazami do 3-hidroksimandljeve kisline in 3-hidroksifenilglikola. Presnovki se konjugirajo s sulfatom. Izločanje

poteka preko ledvic.

Pri sočasni uporabi fenilefrina in antidepresivov (monoamino oksidaznih ali tricikličnih) se lahko pojavi hipertenzija. Fenilefrin lahko zmanjša učinkovitost zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in antihipertenzivov.

Terpin hidrat

Za terpin hidrat farmakokinetični podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati študij akutne toksičnosti pri peroralni uporabi kažejo, da je letalni odmerek (LD50) paracetamola pri podganah 4500-7000 mg/kg, pri miših pa 295-1660 mg/kg. Znaki toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so znatno presežali terapevtski odmerek pri človeku, so vključevali nekrozo jeter, ledvic in limfatičnega tkiva ter spremembe vrednosti rdečih krvnih celic. Normalna terapevtska uporaba paracetamola ni bila povezana z genotoksičnim ali kancerogenim tveganjem. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

Rezultati študij akutne toksičnosti pri peroralni uporabi kažejo, da je LD50 kofeina pri podganah 247 mg/kg in pri miših 127 mg/kg. Prekomeren vnos kofeina je bil povezan z navzeo, ki je bila posledica draženja prebavil, in nespečnostjo ter vznemirjenostjo, ki sta bili posledici stimulacije osrednjega živčevja. In vitro študije so pokazale, da ima kofein v velikih koncentracijah mutageni učinek, vendar so dokazi podobnega učinka in vivo omejeni, razpoložljivi podatki iz dolgotrajnih študij pa tudi ne kažejo nobene povezave med vnosom kofeina in pojavnostjo tumorjev. Pri človeku kofein ne deluje teratogeno in v običajnem razponu izpostavljenosti ne vpliva na sposobnost za razmnoževanje ali razvoj.

Kratkotrajne in dolgotrajne študije toksičnosti fenilefrinijevega klorida niso podale dokazov o specifični organotoksičnosti ali kancerogenosti pri podganah in miših pri odmerkih, ki so bili znatno večji od terapevtskega odmerka pri človeku. Fenilefrinijev klorid pri in vitro testih na mikroorganizmih ni deloval mutageno, vendar pa so poročali o nezanesljivih rezultatih, dobljenih pri testu na celicah mišjega limfoma L5178Y/TK+/- . Fenilefrinijev klorid je induciral spremembe sestrskih kromatid, ne pa tudi kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Obstajajo omejeni podatki, da bi lahko fenilefrin povzročal malformacije ploda. Poročali so o dveh nenormalnih gnezidih pri kunčicah, ki so med brejostjo prejele fenilefrin parenteralno. Za uporabo fenilefrina med nosečnostjo glejte poglavje 4.6.

Relevantni farmakokinetični ali toksikološki podatki za terpin hidrat niso na voljo. Glede na dolgotrajne izkušnje z varno uporabo tega zdravila v obliki različnih pripravkov, količina v tem zdravilu ne bi smela predstavljati nobenega tveganja.

Študije, izvedene pri miših, podganah in morskih prašičkih, so pokazale, da je akutna toksičnost askorbinske kisline majhna. Vrednost LD50 pri peroralni uporabi je večja od 5.000 mg/kg. Rezultati študij pri ponavljajočih se odmerkih pri miših in morskih prašičkih niso pokazali znakov toksičnosti ali z zdravljenjem povezanih učinkov po peroralni uporabi askorbinske kisline v odmerkih od 500 do 1.000 mg/kg/dan pri miših in 400 do 2.500 mg/kg/dan pri morskih prašičkih. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja niso pokazale škodljivih vplivov za mater ali plod ali teratogenih učinkov pri peroralni aplikaciji 250, 500 ali 1.000 mg/kg brejim mišim in 150, 250, 500 ali 1.000 mg/kg brejim podganam. Živali so naveden odmerke prejemale dnevno ves čas obdobja organogeneze. Dokazano je bilo, da je askorbinska kislina nemutagena za številne seve *Salmonella typhimurium* in *Saccharomyces cerevisiae*, z metabolno aktivacijo ali brez. Pri in vitro testu izmenjave sestrskih kromatid na ovarijskih celicah kitajskega hrčka so poročali o genotoksičnih učinkih askorbinske kisline, vendar pa in vivo mutageni ali genotoksični potencial askorbinske kisline ni bil dokazan. V dveletni študiji kancerogenosti, v kateri so podgane med hrano prejemale askorbinsko kislino v odmerkih 1.000, 1.500 ali 2.000 mg/kg/dan, niso opazili z zdravilom povezanih učinkov ali znakov kancerogene delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob predgelirani škrob
smukec (E553b) stearinska kislina
povidon
kalijev sorbat (E202)
natrijev lavrilsulfat
sončno rumeno FCF (E110)

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC-folije v škatli. Ena škatla vsebuje 12 ali 24 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Adriatic BST d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/00407/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 10. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 8. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 1. 2025