

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daleron COLD3 325 mg/30 mg/15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 325 mg paracetamola, 30 mg psevdofedrinijevega klorida in 15 mg dekstrometorfanijevega bromida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

kinolinsko rumeno (E104)
0,08535 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so svetlo zelene barve, ovalne, bikonveksne. Dolžina tablete: približno 15 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daleron COLD3 blaži simptome in bolezenske znake, ki spremljajo prehlad in gripo pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let:

- lajša blage do zmerne bolečine (glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, bolečine v žrelu),
- znižuje povišano telesno temperaturo,
- zmanjšuje izcedek iz nosu in olajša dihanje pri zamašenem nosu,
- pomirja dražeč kašelj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, stari 12 let in več

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke, stare več kot 12 let, je 2 tableti. Odmerek lahko ponovimo do 4-krat na dan. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure. Največji dnevni odmerek paracetamola je 4 g.

Bolnik naj ne prekorači priporočenih odmerkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je zdravilo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

PI_Text039893_2	- Updated:	Page 2 of 11
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravilo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri starejših je potrebna previdnost.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto je potrebno pogoltniti s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Močno zvišan krvni tlak, hujše bolezni koronarnih arterij (angina pectoris).

Sočasno jemanje zaviralcev monoaminoooksidaz (MAO).

Sočasno jemanje drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

Bolniki s hudimi jetrnimi ali ledvičnimi okvarami.

Otroci, mlajši od 12 let (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z blago ali zmerno zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic smejo jemati zdravilo le pod zdravnikovim nadzorom.

Zdravilo ni primerno za bolnike z boleznimi srca, visokim krvnim tlakom, boleznimi ščitnice, s sladkorno boleznijo ali težavami pri uriniranju zaradi povečane prostate, razen če zdravnik presodi drugače.

Hude kožne reakcije

Pri jemanju zdravil, ki vsebujejo psevdofedrin, se lahko pojavijo hude kožne reakcije, kot je akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Ta akutni pustulozni izpuščaj se lahko pojavi v prvih dveh dneh zdravljenja, spremljajo pa ga zvišana telesna temperatura in številne majhne, večinoma nefolikularne pustule, ki nastajajo na razširjenem edematoznem eritemu in so v glavnem lokalizirane na kožnih gubah, trupu in zgornjih okončinah. Bolnike je treba skrbno spremljati. Če opazite znake in simptome, kot so pireksija, eritem ali številne majhne pustule, je treba z uporabo zdravila Daleron COLD3 prenehati in po potrebi uvesti ustrezne ukrepe.

Ishemični kolitis

Med uporabo psevdofedrini so poročali o nekaj primerih ishemičnega kolitisa. Psevdofedrin je treba prenehati jemati in poiskati zdravniški nasvet, če se pojavijo nenadna bolečina v trebuhu, rektalna krvavitev ali drugi simptomi ishemičnega kolitisa.

Ishemična optična nevropatija

Pri uporabi psevdofedrini so poročali o primerih ishemične optične nevropatije. Če pride do nenadne izgube vida ali zmanjšanja ostrine vida, kot je skotom, je treba zdravljenje s psevdofedrinom prekiniti.

Poročali so o primerih zlorabe in odvisnosti od dekstrometorfana. Previdnost je zlasti priporočljiva pri mladostnikih in mlajših polnoletnih osebah ter pri bolnikih, pri katerih je bila v preteklosti že prisotna zloraba zdravil ali psihoaktivnih snovi.

Dekstrometorfan se presnavlja preko jetrnega citokroma P450 2D6. Aktivnost tega encima je gensko določena. Približno 10 % splošne populacije slabo presnavlja preko CYP2D6. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko tega encima, in bolnikih, ki sočasno uporabljajo zaviralce CYP2D6, se lahko pojavijo pretirani oziroma podaljšani učinki dekstrometorfana. Zato je pri bolnikih, ki počasi

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

presnavljajo preko CYP2D6 ali uporabljajo zaviralce CYP2D6, potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepsa, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutationa (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi dekstrometorfana s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO)), in zaviralci CYP2D6, so poročali o serotoninergičnih učinkih, vključno z razvojem življenjsko nevarnega serotoninskega sindroma.

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe v duševnem stanju, avtonomno nestabilnost, nevromuskularne anomalije in/ali gastrointestinalne simptome.

V primeru suma na serotoninski sindrom je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Daleron COLD3.

Zdravilo Daleron COLD3 naj bolnik ne jemlje dlje, kot je za zdravljenje potrebno. Če trajajo simptomi in bolezenski znaki dlje kot 5 dni, naj o nadaljnjem jemanju zdravila presodi zdravnik.

Previdnost pri uporabi je potrebna pri oslabelih in izčrpanih bolnikih ter pri alkoholikih.

Vpliv zdravila na laboratorijske izvide

Zdravilo Daleron COLD3 lahko vpliva na teste jemanja nedovoljenih poživil pri športnikih.

Pomožna snov

Zdravilo Daleron COLD3 vsebuje kinolinsko rumeno (E104), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Paracetamol

- Pri dolgotrajnem in rednem jemanju paracetamol okrepi delovanje varfarina in poveča nevarnost krvavitev.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in holestiraminom se zmanjša absorpcija paracetamola (zmanjšan učinek paracetamola).
- Metoklopramid in domperidon povečata absorpcijo paracetamola.
- Sočasno jemanje paracetamola in nesteroidnih protivnetnih učinkovin povečuje nevarnost ledvične okvare.
- Pri sočasnem zdravljenju s paracetamolom in kloramfenikolom se razpolovni čas kloramfenikola lahko podaljša (do 5-krat).
- Verjetnost pojava toksičnih učinkov se lahko poveča ob sočasnem jemanju učinkovin, kot so antiepileptiki, barbiturati in rifampicin, ker povzročajo indukcijo jetrnih encimov.
- Salicilamid podaljšuje čas izločanja paracetamola, kar vodi do kopičenja učinkovine in s tem do povečane tvorbe toksičnih presnovkov.
- Sočasno jemanje paracetamola in alkohola lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Psevdoefedrin

- Zdravila se ne sme jemati sočasno z zaviralci MAO kot tudi ne 2 tedna po končanem

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenju z zaviralci MAO. Sočasno jemanje lahko povzroči hudo hipertenzivno krizo, glavobol in hiperpireksijo ter hude srčne aritmije. Pseudoefedrin kot simpatomimetik z indirektnim delovanjem spodbuja sproščanje norepinefrina (noradrenalina), obenem pa zaviralci MAO prek zaviranja razgradnje kateholaminov povečujejo količino norepinefrina v adrenergičnih nevronih. Ob sočasnem jemanju se zelo poveča razpoložljiva količina norepinefrina in okrepi aktivnost simpatičnega živčevja.

- Pri sočasnem jemanju pseudoefedrini in metildope lahko pride do motenj pri uravnavanju krvnega tlaka in do posledične hipertenzivne krize.
- Ob sočasnem jemanju dihidroergotamina in pseudoefedrini se lahko zelo poveča krvni tlak.
- Pri sočasnem jemanju pseudoefedrini in snovi, ki naalkalijo seč (npr. natrijev hidrojenkarbonat), se zelo upočasnijo izločanje pseudoefedrini.

Dekstrometorfan

- Zdravila se ne sme jemati sočasno z zaviralci MAO kot tudi ne 2 tedna po končanem zdravljenju z zaviralci MAO. Sočasno jemanje lahko povzroči serotoninški sindrom (slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje, hipertenzija, mišični krči, tresavica, hiperpireksija, mentalne spremembe, srčni zastoj). Ob sočasnem jemanju zaviralcev MAO in dekstrometorfana pride do spremenjenega privzema in presnove kateholaminov ter kopičenja serotonina v osrednjem živčnem sistemu.
- Sočasno jemanje dekstrometorfana in fluoksetina (antidepresiv, selektivni zaviralec privzema serotonina v možganskih nevronih) poveča toksičnost dekstrometorfana (navzea, bruhanje, motnje vida, halucinacije) ali tveganje za pojav serotoninškega sindroma. Fluoksetin zavira citokrom P450IID6 (CYP2D6), izoenzim, ki katalizira presnovo dekstrometorfana. Ob sočasnem jemanju pride do kompetitivnega zaviranja presnove obeh učinkovin in povečanja njunih serumskih koncentracij, s tem pa do povečane toksičnosti.
- Sočasno jemanje dekstrometorfana in haloperidola (antipsihotik (nevroleptik), antagonist dopamina) poveča toksičnost dekstrometorfana. Haloperidol je zaviralec citokroma P450IID6, ki katalizira presnovo dekstrometorfana. Ob sočasnem jemanju pride do zaviranja presnove in povečanja serumskih koncentracij dekstrometorfana.
- Dekstrometorfan se presnavlja preko encima CYP2D6 in ima dobro predsistemske presnove. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev encima CYP2D6 se lahko koncentracije dekstrometorfana v telesu zvečajo do ravni, ki so nekajkrat višje od normalnih. To poveča bolnikovo tveganje za toksične učinke dekstrometorfana (agitacija, zmedenost, tremor, insomnia, diareja in depresija dihanja) in za razvoj serotoninškega sindroma. Močni zaviralci encima CYP2D6 so med drugim fluoksetin, paroksetin, kinidin in terbinafin. Pri sočasni uporabi s kinidinom so se plazemske koncentracije dekstrometorfana zvečale do 20-krat, zaradi česar so se zvečali neželeni učinki učinkovine na osrednje živčevje. Amiodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin in tioridazin imajo prav tako podobne učinke na presnovo dekstrometorfana. Če mora bolnik sočasno uporabljati zaviralce CYP2D6 in dekstrometorfan, ga morate spremljati in odmerek dekstrometorfana morda zmanjšati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Predklinične raziskave pri živalih niso pokazale neželenih učinkov na nosečnost in razvoj plodu. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate. Kljub temu tveganja ni mogoče povsem izključiti, zato med nosečnostjo in dojenjem odsvetujemo jemanje zdravila.

Dojenje

Pseudoefedrin prehaja v materino mleko in lahko pri dojenem otroku povzroči nemir in nespečnost.

Plodnost

Ni na voljo podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daleron COLD3 nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Daleron COLD3, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov glede na posamezne organske sisteme:

	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije, zlasti kožni izpuščaji, srbenje in koprivnica.		
Bolezni živčevja	Glavobol, suha usta, razdražljivost, nemir, somnolenca, omotičnost.		
Očesne bolezni			Ishemična optična nevropatija.
Srčne bolezni	Zvišan krvni tlak, nepravilno bitje srca.		
Bolezni prebavil	Navzea.		Ishemični kolitis.
Bolezni kože in podkožja		Resne kožne reakcije.	Hude kožne reakcije, vključno z akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje ukiniti.

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

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Paracetamol

Bistveno večji odmerki od priporočenih (pri odraslih osebah več kot 7,5 g) lahko povzročijo hude okvare jeter in ledvic. Pri otrocih se znaki akutnega prevelikega odmerjanja pokažejo pri odmerkih, ki so večji od 150 mg/kg telesne mase. Znaki akutnega prevelikega odmerjanja se v prvih 24 urah kažejo kot navzea, bruhanje, povečano znojenje in bolečine v trebuhu. Znaki jetrne okvare se pojavijo šele 2 do 4 dni po zaužitju prevelikega odmerka.

Zdravljenje je simptomatsko. Specifični antidot pri prevelikem odmerjanju paracetamola je N-acetilcistein, ki ga je treba dati v prvih 12 urah po prevelikem odmerjanju.

Pseudoefedrin

Po zaužitju prevelikega odmerka se stopnjujejo neželeni učinki, posebej nemir, razdražljivost, tresavica, halucinacije, krči, hipertenzija, srčne aritmije, navzea in bruhanje. Simptomi se pojavijo običajno 4 do 8 ur po prevelikem odmerjanju in so prehodni, zdravljenje običajno ni potrebno. Praznjenje želodca je ukrep pri akutnem prevelikem odmerjanju, ki ga je treba izvesti najkasneje v 4 urah po prevelikem odmerjanju. Aktivno oglje je učinkovito le, če se ga zaužije največ 1 uro po prevelikem odmerjanju. Če ledvici nista prizadeti, se lahko s povečanjem diureze pospeši izločanje učinkovine iz telesa. Pri znakih srčne toksičnosti se lahko intravensko aplicira propranolol, pri deliriju ali krčih pa diazepam.

Dekstrometorfan

Simptomi in znaki

Preveliko odmerjanje dekstrometorfana je lahko povezano z navzeo, bruhanjem, distonijo, agitacijo, zmedenostjo, nespečnostjo, stuporjem, nistagmusom, kardiotoksičnostjo (tahikardija, anomalije v izvidu EKG, vključno s podaljšanjem intervala Q-Tc), ataksijo, toksično psihozo z vizualnimi halucinacijami, hiperekscitabilnostjo.

V primeru izjemno prevelikega odmerka se lahko pojavijo naslednji simptomi: koma, respiratorna depresija, konvulzije.

Obvladovanje

Pri zaužitju količin, ki so večje od 10 mg/kg telesne mase, je potrebno praznjenje želodca.

Asimptomatični bolniki, ki so prevelike odmerke dekstrometorfana zaužili v pretekli uri, lahko prejmejo aktivno oglje.

Pri bolnikih, ki so zaužili dekstrometorfan in so sedirani ali komatozni, lahko razmislite o uporabi naloksona v odmerkih, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje ob prevelikih odmerkih opioidov. Pri epileptičnih napadih se lahko uporabijo benzodiazepini, za zdravljenje hipertermije kot posledice serotoninškega sindroma pa se lahko uporabijo benzodiazepini in zunanji ukrepi za ohlajanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, anilidi, oznaka ATC: N02BE71.

Filmsko obložene tablete zdravila Daleron COLD3 vsebujejo analgetik in antipiretik paracetamol, peroralni dekongestiv pseudoefedrinijev klorid in antitusik dekstrometorfanijev bromid. Zdravilo hkrati blaži več simptomov, ki običajno spremljajo prehladno obolenje.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja *paracetamola* še ni popolnoma pojasnjen. Analgetični učinek je verjetno posledica zaviranja encima ciklooksigenaze in sinteze prostaglandinov v osrednjem živčnem sistemu. Učinkov na sintezo prostaglandinov na mestih vnetja skoraj nima, zato deluje le blago antiflogistično. Zaradi šibkega vpliva na sintezo prostaglandinov v perifernih tkivih ima v primerjavi z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami manj neželenih učinkov na prebavila.

Antipiretično delovanje paracetamola je posledica neposrednega delovanja na center, ki uravnava telesno temperaturo v hipotalamusu. Paracetamol posredno povečuje oddajanje toplote z vazodilatacijo perifernih žil ter s pospeševanjem krvnega pretoka in znojenja.

Pseudoefedrin je simpatomimetični amin z direktnim in indirektnim učinkom na adrenergične receptorje. Deluje kot agonist na β -adrenergične receptorje v srcu in gladkem mišičju bronhijev ter na periferne α -adrenergične receptorje, indirektno pa deluje na sproščanje neurotransmiterjev (norepinefrina) iz adrenergičnih nevronov.

Dekongestivni učinek je posledica direktnega agonističnega delovanja na α -adrenergične receptorje gladkega mišičja žil v sluznici respiratornega trakta. Zaradi konstrikcije dilatiranih arteriol zmanjšuje pretok krvi v nosno-žrelno sluznici in edem, s tem pa odpravlja občutek zamašenega nosu in zmanjšuje izcedek.

V primerjavi z efedrinom v bistveno manjšem obsegu spodbuja β -adrenergične receptorje. Na osrednji živčni sistem pseudoefedrin deluje blago stimulatивно. V terapevtskih odmerkih praktično ne povišuje krvnega tlaka.

Dekstrometorfan je D-izomera kodeinskega analoga levorfanola. Na center za kašelj deluje centralno tako, da zvišuje prag vzdražnosti za dražljaj kašlja in s tem blaži dražeči kašelj, povezan z draženjem v žrelu pri prehladnih obolenjih. Antitusično delovanje učinkovine je približno enakovredno delovanju kodeina, nima pa pomembnega analgetičnega učinka, ne zavira centra za dihanje, niti ne povzroča odvisnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se hitro in popolnoma absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Največje krvne koncentracije nastopijo v 15 do 90 minutah, odvisno od farmacevtske oblike zdravila. Biološka uporabnost je približno 80-odstotna.

Porazdelitev

Hitro in dokaj enakomerno se razporedi po telesu. Porazdelitveni volumen je 0,8 do 1,36 l/kg telesne mase. Na beljakovine se ga veže malo (približno 10 %), le pri predoziranju ne (20 do 50 % učinkovine).

Biotransformacija

Paracetamol se presnovi pretežno v jetrih, zelo malo tudi v črevesju in ledvicah. Osnovna presnovna pot je tvorba konjugatov z glukuronsko in žveplovo kislino.

Pri običajnem odmerjanju se paracetamol presnovi v sulfate in glukuronide, majhen del učinkovine pa se pretvori v N-acetil-p-benzokinonimin, ki je zelo reaktiven presnovek in deluje toksično na jetrne celice. Običajno se hitro veže na celično sestavino glutation in se izloči skozi ledvice v obliki konjugatov. Po zaužitju prevelikih odmerkov se tvorijo večje količine N-acetil-p-benzokinonimina. Ko se zaloge glutaciona porabijo, se presežni toksični presnovki kovalentno vežejo na vitalne celične sestavine in povzročijo akutno hepatično nekrozo.

Razpolovni čas izločanja iz plazme se giblje med 1,5 ure in 3 urami (srednja razpolovna doba je 2,3 ure).

Pri starejših je srednja razpolovna doba izločanja iz plazme enaka (2,17 ure), zato odmerka ni potrebno prilagajati. Pri stabilnih kroničnih jetrnih boleznih je dajanje paracetamola v terapevtskih odmerkih varno. Pri bolnikih z jetrno odpovedjo nekateri avtorji priporočajo podaljšanje intervala med

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posameznimi odmerki.

Izločanje

Zelo majhna količina paracetamola (2 do 5 %) se v nespremenjeni obliki izloči skozi ledvice, v glavnem pa se izloča s sečem v obliki glukuronidov (55 do 60 %) in sulfatov (30 do 35 %). Zelo majhna količina se izloči z žolčem. Približno 90 % paracetamola se izloči iz telesa v 24 urah.

Pseudoefedrin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku se hitro in dobro absorbira iz črevesja (> 95 %). Dekongestivni učinek nastopi po 15 do 30 minutah, največji učinek pa po 30 do 60 minutah, odvisno od farmacevtske oblike.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je 2,4 do 2,6 l/kg telesne mase.

Biotransformacija

Presnavlja se nepopolno v jetrih z N-demetilacijo.

Izločanje

V 24 urah se 70 do 90 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki s sečem, ostalo v obliki presnovkov. 1 do 6 % učinkovine se izloči v obliki aktivnega presnovka norpsevoefedrina, ki spodbuja osrednji živčni sistem. Razpolovni čas izločanja je odvisen od pH seča. Pri pH 5,5 do 6 je razpolovni čas izločanja 9 do 16 ur; pri naalkaljenem seču se lahko podaljša na 50 ur oziroma pri zelo kislem seču skrajša na 1,5 ure.

Pseudoefedrin prehaja v materino mleko; koncentracija učinkovine v mleku je celo 2- do 3-krat večja kot v plazmi.

Ker se pseudoefedrin in presnovki izločajo pretežno skozi ledvice, je treba bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditi odmerek.

Dekstrometorfan

Absorpcija in porazdelitev

Po peroralnem odmerku se hitro absorbira. Učinek nastopi že po 15 do 30 minutah, največje serumske koncentracije pa doseže čez 2,5 ure.

Po enkratnem peroralnem odmerku traja učinek 5 do 6 ur.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi je predsistemska presnova dekstrometorfana v jetrih hitra in obsežna. Presnavlja se v jetrih preko oksidativne O- in N-demetilacije ter nato konjugira z glukuronsko in žveplovo kislino. Gensko nadzorovana O-demetilacija (CYP2D6) je glavni odločilni dejavnik farmakokinetike dekstrometorfana pri ljudeh prostovoljcih.

Videti je, da za ta oksidacijski proces obstajajo značilni fenotipi, zaradi česar je farmakokinetika med preiskovanci zelo spremenljiva. V urinu so odkrili nepresnovljen dekstrometorfan skupaj s še tremi demetiliranimi presnovki morfinana kot konjugiranimi produkti: dekstrorfan (znan tudi kot 3-hidroksi-N-metilmorfinan), 3-hidroksimorfinan in 3-metoksimorfinan.

Dekstrorfan, ki deluje tudi proti kašlju, je glavni presnovek. Pri nekaterih posameznikih presnova poteka počasneje, zato v krvi in urinu prevladuje nespremenjen dekstrometorfan. Med belci v Evropi je približno 10 % ljudi, ki slabo presnavljajo, zato je pri teh koncentracija učinkovine v krvi lahko bistveno večja, s tem pa je večja tudi nevarnost toksičnih učinkov.

Izločanje

V 24 urah po peroralnem odmerku se izloči s sečem več kot 85 % odmerka v obliki prostih ali konjugiranih presnovkov in zelo majhna količina nespremenjene učinkovine. Razpolovni čas izločanja dekstrometorfana je 1,4 do 3,9 ure, dekstrorfana pa 3,4 do 5,6 ure.

Ker se osnovni aktivni presnovek dekstrorfan izloča skozi ledvice, je treba bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem prilagoditi odmerek.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po peroralnem dajanju *paracetamola* so vrednosti LD₅₀ (srednji letalni odmerek) med 295 mg/kg in 1212 mg/kg telesne mase pri miših in več kot 4 g/kg telesne mase pri podganah. Pri psih so bile LD₅₀

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vrednosti po peroralnem dajanju 2404 mg/kg telesne mase, letalni odmerek po intravenskem dajanju pa je znašal približno 826 mg/kg telesne mase. Dolgotrajno dajanje zelo velikih odmerkov paracetamola (1 g/kg do 7 g/kg telesne mase/dan) je pri laboratorijskih živalih povzročilo poškodbe jeter in ledvic. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo. Mutagenega in kancerogenega učinka paracetamola niso ugotovili.

Predklinične učinke paracetamola so opazili samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pseudoefedrinijev klorid je srednje toksična učinkovina pri laboratorijskih živalih. Vrednost LD₅₀ po peroralnem dajanju je bila pri miših 371 mg/kg telesne mase, parenteralni odmerki, 75 mg/kg telesne mase pri kuncih, 371 mg/kg telesne mase pri podganah in 400 mg/kg telesne mase pri miših, pa niso povzročili poginov. Učinkovina zniža prirast telesne teže in porabo hrane pri brejih podganah in nima teratogenega učinka na fetuse (zniža prirast telesne teže, vpliva na osifikacijo). Po NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) in OSHA (Occupational Safety and Health Agency) psevdofedrinijev klorid ni kancerogen. V dostopni literaturi podatkov o toksičnosti in mutagenosti po ponavljajočem dajanju psevdofedrinijevega klorida ni.

Vrednosti LD₅₀, ki po peroralnem in subkutanem dajanju *dekstrometorfanijevega bromida* laboratorijskim živalim narastejo od 125 mg/kg do 423 mg/kg telesne mase kažejo na srednjo toksičnost učinkovine. Po intravenskem dajanju so bile vrednosti LD₅₀ pod 30 mg/kg telesne mase. Veliki odmerki dekstrometorfanijevega bromida imajo neuroprotektivni in neurotoksični učinek (splošno zmanjšana aktivnost, konvulzije, depresija dihanja), ED₅₀ (srednji učinkovni odmerek) pa ne povzroča sprememb v obnašanju. Učinkovina deluje centralno v meduli oblongati tako, da poveča prag za kašelj. V dostopni literaturi podatkov o toksičnosti, mutagenosti in škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoj po ponavljajočem dajanju dekstrometorfanijevega bromida ni. Po NTP, IARC in OSHA dekstrometorfanijev bromid ni kancerogen.

Predklinične učinke paracetamola, psevdofedrinijevega klorida in dekstrometorfanijevega bromida so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
predgelirani škrob
smukec (E553b)
koruzni škrob
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
kinolinsko rumeno (E104)
indigotin (E132)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 12 filmsko obloženih tablet (1 pretisni omot po 12 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 24 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 12 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/00/00442/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 7. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 1. 2023