

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cafcold filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg paracetamola, 30 mg psevdofedrinijevega klorida, 15 mg dekstrometorfaniijevega bromida in 60 mg askorbinske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lajšanje najbolj pogostih simptomov prehlada in gripe, kot so glavobol, bolečine v mišicah, bolečine v žrelu, zamašen nos, povišana telesna temperatura ali suh kašelj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 1 do 2 tableti, največ 4-krat na dan. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure.

Največji dnevni odmerek je 8 tablet. Največji dnevni odmerek lahko bolnik jemlje 1 do 2 dni.

Pediatrična populacija

Zdravila Cafcold se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3). Priporočeni odmerek za mladostnike, stare od 12 do 18 let, je 1 do 2 tableti, največ 4-krat na dan. Presledek med posameznimi odmerki naj bo vsaj 4 ure.

Največji dnevni odmerek je 8 tablet. Največji dnevni odmerek lahko bolnik jemlje 1 do 2 dni.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših (nad 60 let) in oslabilih bolnikih ter bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je pri odmerjanju zdravila potrebna previdnost.

Način uporabe

Zdravljenje lahko traja do 5 dni.

Zdravilo Cafcold je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Cafcold se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte tudi poglavje 5.2). Tablete naj bolnik vzame s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda hipertenzija ali nenadzorovana hipertenzija.
- Koronarna arterijska bolezen.
- Hudo jetrno popuščanje.
- Huda akutna ali kronična bolezen ledvic/odpoved ledvic.
- Sočasno jemanje zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) in še 2 tedna po končanem zdravljenju z njimi.
- Otroci, mlajši od 12 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, srčno in sladkorno boleznijo, jetrnim ali ledvičnim popuščanjem, hipertiroidizmom, zvišanim intraokularnim tlakom ali povečano prostato ter pri starejših (nad 60 let) ali slabotnih osebah.

Previdnost je potrebna pri jemanju zdravila Cafcold sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, ker bi to lahko privedlo do prevelikega odmerjanja paracetamola. Upoštevati je treba največji dovoljeni dnevni odmerek paracetamola.

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 okvara ledvic in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutationa (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 prekinitve zdravljenja s paracetamolom in natančno spremljanje bolnika. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Izogibati se je treba alkoholu in kofeinu.

Poročali so o primerih zlorabe in odvisnosti od dekstrometorfana. Previdnost se zlasti priporoča pri vseh 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 presnavljajo preko CYP2D6 ali uporabljajo zaviralce CYP2D6, potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi dekstrometorfana z zdravili za zdravljenje prehladnih obolenj, serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) (fluoksetin, sertralin in paroksetin), zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminooksidaze [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 (duševne motnje, nemir), avtonomno nestabilnost (hipertenzija, čezmerno znojenje), nevromuskularne anomalije (mišični krči, hiperrefleksija, drgetanje, tremor) in/ali gastrointestinalne simptome. V primeru suma na serotoninski sindrom je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Cafcold.

Posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES) in reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS)

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, so poročali o primerih PRES in RCVS (glejte poglavje 4.8). Tveganje je večje pri bolnikih s hudo ali nenadzorovano hipertenzijo, ali pri tistih s hudo akutno ali kronično boleznijo ledvic/odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3).

Psevdoefedrin je treba ukiniti in takoj poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo naslednji simptomi: nenaden hud glavobol ali bliskovito udarni glavobol (angl. *thunderclap headache*), navzea, bruhanje, zmedenost, epileptični napadi in/ali motnje vida. Pri večini poročenih primerov PRES in RCVS so simptomi izzveneli po ukinitvi psevdoefedrinskega in ustreznem zdravljenju.

Hude kožne reakcije

Med uporabo zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, se lahko pojavijo hude kožne reakcije, na primer akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Ta akutni pustulozni izpuščaj se lahko pojavi v prvih 2 dneh zdravljenja, z zvišano telesno temperaturo in s številnimi majhnimi, večinoma nefolikularnimi pustulami, ki se dvigajo na razprostranjenem edematoznem eritemu z lokalizacijo v glavnem v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah. Bolnike je treba natančno nadzorovati. Če se pojavijo znaki in simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, eritem ali številne majhne pustule, je treba zdravilo Cafcold prenehati uporabljati in ustrezno ukrepati, če je potrebno.

Ishemični kolitis

Med uporabo psevdoefedrinskega so poročali o nekaterih primerih ishemičnega kolitisa. Psevdoefedrin je treba prenehati jemati in poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo nenadna bolečina v trebuhu, rektalna krvavitev ali drugi simptomi ishemičnega kolitisa.

Ishemična optična nevropatija

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

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

Paracetamol

Metoklopramid in domperidon lahko povečata hitrost absorpcije paracetamola, medtem ko lahko holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola. Dolgotrajno, redno jemanje paracetamola lahko okrepi antikoagulantni učinek varfarina in drugih kumarinov ter poveča tveganje za krvavitve.

Sočasno jemanje paracetamola in nesteroidnih protivnetnih učinkovin povečuje tveganje za okvaro ledvic.

Paracetamol lahko podaljša izločanje kloramfenikola.

Uporaba zdravil, ki so induktorji mikrosomalnih jetrnih encimov (antiepileptiki, barbiturati, peroralni kontraceptivi, rifampicin), lahko poveča obseg presnove paracetamola, kar zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi in poveča tvorbo toksičnih presnovkov paracetamola. Zaradi povečane tvorbe toksičnih presnovkov paracetamola pa se verjetnost pojava toksičnih učinkov na jetrne celice lahko poveča.

Salicilamid podaljšuje čas izločanja paracetamola, kar vodi do kopičenja učinkovine.

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 zaradi piroglutaminske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Psevdoefedrin

Psevdoefedrin lahko delno spremeni hipotenzivno delovanje zdravil, ki vplivajo na simpatično živčevje (metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in beta).

Uporaba psevdoefedrini sočasno s tricikličnimi antidepresivi, simpatikomimetiki ali zaviralci MAO ter uporaba psevdoefedrini 2 tedna po končanem zdravljenju z zaviralci MAO lahko povzroči hipertenzivno krizo, glavobol, hiperpireksijo in hude srčne aritmije.

Ob sočasnem jemanju dihidroergotamina in psevdoefedrini se lahko zelo poveča krvni tlak.

Dekstrometorfan

Uporaba dekstrometorfana sočasno z zaviralci MAO in še 2 tedna po končanem zdravljenju z njimi lahko povzroči serotoninški sindrom (slabost, bruhanje, hipertenzijo, tremor nog, mišične krče, hiperpireksijo, duševne motnje, celo srčni zastoj).

Zaviralci encima CYP2D6: Dekstrometorfan se presnavlja preko encima CYP2D6 in ima dobro predsistemsko presnovo. 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, insomnija, 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 osrednji živčni sistem. Amjodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin, tioridazin imajo prav tako podobne učinke na presnovo dekstrometorfana, njegovo toksičnost pa lahko pri sočasni uporabi povečajo tudi zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Če mora bolnik sočasno uporabljati zaviralce CYP2D6 in dekstrometorfan, ga morate spremljati in odmerek dekstrometorfana morda zmanjšati.

Sočasna uporaba fluoksetina z dekstrometorfanom lahko spodbudi nastanek serotoninškega sindroma ali toksičnost dekstrometorfana (slabost, bruhanje, zamegljen vid, halucinacije).

Alkohol lahko okrepi neželene učinke in hepatotoksičnost dekstrometorfana.

Askorbinska kislina

Sočasna uporaba askorbinske kisline z acetilsalicilno kislino povzroči povečano izločanje askorbinske kisline in zmanjšano izločanje acetilsalicilne kisline z urinom in posledično povečano plazemsko koncentracijo acetilsalicilne kisline.

Sočasna uporaba askorbinske kisline in fenotiazinov (flufenazin) lahko zmanjša plazemsko koncentracijo flufenazina in njegovo učinkovitost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav so paracetamol, psevdoefedrin in dekstrometorfan že dolgo v široki uporabi brez očitnejših škodljivih posledic, ni specifičnih podatkov o njihovi uporabi med nosečnostjo.

Preveliki odmerki askorbinske kisline ne predstavljajo večjega tveganja za mater ali zarodek. Ker je askorbinska kislina potrebna za dobro zdravje matere in zarodka in ker se med nosečnostjo povečajo potrebe za askorbinsko kislino, se med nosečnostjo priporoča povečan vnos askorbinske kisline.

Pri uporabi zdravila Cafcold pri nosečnicah je potrebna previdnost, pri čemer je treba pretehtati možne koristi zdravljenja matere z morebitnimi tveganji za razvijajoči se zarodek.

Nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Cafcold brez predhodnega posveta z zdravnikom.

Dojenje

Psevdoefedrin se v majhnih količinah izloča v materino mleko in lahko pri dojenem otroku povzroči jok, nemir in nespečnost.

Paracetamol se izloča v mleko, a ne v klinično pomembni količini. Razpoložljivi objavljeni podatki ne predstavljajo kontraindikacije za dojenje.

Ker se med dojenjem povečajo potrebe za askorbinsko kislino, se tudi v obdobju dojenja priporoča povečan vnos askorbinske kisline.

Doječe matere ne smejo uporabljati zdravila Cafcold brez predhodnega posveta z zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cafcold lahko pri nekaterih bolnikih povzroči zaspanost in omotico. Bolniki naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju strojev, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo učinkuje na njih.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Cafcold, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

- zelo pogosti (pri $\geq 1/10$ bolnikov),
- pogosti (pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov),
- občasni (pri $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ bolnikov),
- redki (pri $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$ bolnikov),
- zelo redki (pri $< 1/10\,000$ bolnikov) in
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivostne reakcije, zlasti kožni izpuščaji, srbenje, koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo.

Psihiatrične motnje

Redki: nemir, razdražljivost, zaspanost, nespečnost.

Bolezni živčevja

Redki: glavobol, omotica.

Zelo redki: tremor.

Neznana pogostnost: posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES), reverzibilni cerebralni vazokonstriktorski sindrom (RCVS) (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: ishemična optična nevropatija.

Srčne bolezni

Redki: tahikardija.

Žilne bolezni

Redki: hipertenzija.

Bolezni prebavil

Redki: suha usta, navzea, bruhanje.

Zelo redki: bolečina v epigastriju.

Neznana pogostnost: ishemični kolitis.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: primeri resnih kožnih reakcij (zaradi paracetamola).

Neznana pogostnost: hude kožne reakcije, vključno z akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP).

Z zdravljenjem je treba prenehati, če se pojavijo hudi neželeni učinki.

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.

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

Simptomi in znaki:

Bistveno večji odmerki paracetamola od priporočenih (pri odraslih osebah > 7,5 g) lahko povzročijo hude okvare jeter in manj pogosto ledvic. Znaki akutnega prevelikega odmerjanja se v prvih 24 urah kažejo kot slabost, bruhanje, povečano znojenje in bolečine v trebuhu. Znaki okvare jeter se pojavijo šele 2 do 4 dni po zaužitju prevelikega odmerka. Lahko pride do odpovedi jeter, encefalopatije, kome in smrti. Zapleti vključujejo acidozo, možganski edem, krvavitev, hipoglikemijo, hipotenzijo, okužbo in odpoved ledvic. Zvečanje protrombinskega časa je zanesljiv znak poslabšanega delovanja jeter.

Obvladovanje:

Zdravljenje je simptomatsko. Specifični antidot pri prevelikem odmerjanju paracetamola je N-acetilcistein, ki ga je treba dati v prvih 12 do 24 urah po prevelikem odmerjanju.

Psevdoefedrin

Simptomi in znaki:

Po zaužitju prevelikega odmerka psevdoefedrina se stopnjujejo neželeni učinki, še posebej nemir, razdražljivost, tresavica, halucinacije, krči, hipertenzija, srčne aritmije, slabost in bruhanje. Simptomi se običajno pojavijo od 4 do 8 ur po prevelikem odmerjanju in so prehodni.

Obvladovanje:

Zdravljenje običajno ni potrebno.

Dekstrometorfan

Simptomi in znaki:

Pri akutnem prevelikem odmerjanju dekstrometorfana, razen pri zaužitju zelo velikih količin, so resnejši neželeni učinki redki. Preveliko odmerjanje dekstrometorfana je lahko povezano s slabostjo, bruhanjem, zaspanostjo, omotičnostjo, razdražljivostjo, hiperaktivnostjo, distonijo, agitacijo, nespečnostjo, stuporjem, nistagmusom, kardiotsičnostjo (tahikardija, anomalije v izvidu EKG, vključno s podaljšanjem intervala QTc), ataksijo, zastojem seča, oteženim dihanjem, toksično psihozo z vizualnimi halucinacijami, otopelostjo, hiperekscitabilnostjo. V primeru izjemno prevelikega odmerka se lahko pojavijo naslednji simptomi: koma, respiratorna depresija, konvulzije.

Obvladovanje:

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

Askorbinska kislina

Simptomi in znaki:

Visoki odmerki askorbinske kisline lahko povzročijo povečano izločanje soli oksalne kisline z urinom, znižanje pH urina in njihovo precipitacijo ter hemolitično anemijo pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza.

Prebavne motnje so najbolj pogost neželeni učinek pri prevelikem vnosu askorbinske kisline.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; paracetamol, kombinacije s psiholeptiki; oznaka ATC: N02BE71

Filmsko obložene tablete Cafcold vsebujejo analgetik in antipiretik paracetamol, peroralni dekongestiv psevdoefedrinijev klorid, antitusik dekstrometorfanijev bromid in askorbinsko kislino. Zdravilo hkrati blaži več simptomov, ki običajno spremljajo prehladno obolenje.

Paracetamol

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, s pospeševanjem krvnega pretoka in znojenja.

Psevdoefedrin

Psevdoefedrin je simpatikomimetični amin z neposrednim in posrednim učinkom na adrenergične receptorje. Deluje kot agonist na β -adrenergične receptorje v srcu in gladkem mišičju bronhijev ter na periferne α -adrenergične receptorje, posredno pa deluje na sproščanje nevrotransmiterjev (noradrenalina) iz adrenergičnih nevronov. Dekongestivni učinek je posledica neposrednega agonističnega delovanja na α -adrenergične receptorje gladkega mišičja žil v sluznici respiratornega trakta. Zaradi konstrikcije dilatiranih arteriol zmanjšuje pretok krvi v nosno-žrelni 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 psevdoefedrin deluje blago stimulatивно. V terapevtskih odmerkih praktično ne povečuje krvnega tlaka.

Dekstrometorfan

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

Askorbinska kislina

Askorbinska kislina je v vodi topen esencialen vitamin, ki ga telo potrebuje za tvorbo kolagena in obnavljanje tkiv v telesu. Pomanjkanje askorbinske kisline lahko povzroči skorbut. Vključena je v oksidativno-reduktivne reakcije. Sodeluje v številnih encimskih procesih hidroksilacije in amidacije, kjer kot kofaktor prenaša elektrone encimom, vključenim v oksidativno-reduktivne reakcije. Askorbinska kislina reducira ione kovin mnogih encimov in z odstranjevanjem prostih radikalov deluje kot antioksidant. Askorbinska kislina je vključena tudi v presnovo fenilalanina, tirozina, folne kisline, noradrenalina, histamina, železa in nekaterih drugih encimskih sistemov za presnovo ogljikovih hidratov, sintezo lipidov, proteinov in karnitina, imunološke funkcije, hidroksilacijo serotonina in ohranitev integritete krvnih žil. Askorbinska kislina je lahko koristna pri vnetjih, kadar se meni, da se njena raven zmanjšuje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Absorpcija

Paracetamol se po peroralnem dajanju hitro in skoraj popolnoma absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Največje koncentracije v plazmi nastopijo po 10 do 60 minutah. Hrana zmanjša hitrost absorpcije paracetamola.

Porazdelitev

Paracetamol se hitro enakomerno porazdeli po telesu. Prehaja skozi placento in v materino mleko. Pri običajnih terapevtskih odmerkih je vezava na plazemske beljakovine malo pomembna in znaša okoli 25 %. Z večanjem koncentracije se vezava povečuje.

Biotransformacija

Paracetamol se presnavlja pretežno v jetrih s konjugacijo z glukuronsko in žveplovo kislino. Paracetamol se presnovi v večji meri v glukuronide in v manjši meri v sulfate. Majhen del učinkovine se s hidroksilacijo pretvori v toksični presnovek N-acetil-p-benzokinonimin, ki se veže na glutation in izloči skozi ledvice v obliki konjugatov. Po zaužitju prevelikih odmerkov paracetamola se tvorijo večje količine toksičnega presnovka, zaloge glutationa se porabijo, presežni toksični presnovek pa povzroči okvare tkiv, v prvi vrsti jeter.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja iz plazme je od 1 do 3 ure. Po 8 urah so v plazmi prisotne le majhne količine paracetamola.

Večina se ga izloči iz telesa v 24 urah. Manj kot 5 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki.

Psevdoefedrin

Absorpcija

Psevdoefedrin se hitro in dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Po zaužitju 60 mg psevdoefedrina je največja koncentracija v plazmi (okrog 180 do 300 µg/ml) dosežena po približno 1,39 do 2 urah. Ni podatkov o vplivu hrane na hitrost absorpcije psevdoefedrina.

Porazdelitev

Psevdoefedrin prehaja skozi placento in vstopa v cerebrospinalno tekočino. Majhne količine psevdoefedrina se izločajo v materino mleko.

Biotransformacija

Manj kot 1 % psevdoefedrina se v jetrih presnovi v neaktivni presnovek.

Izločanje

Psevdoefedrin se v glavnem izloča nespremenjen z urinom. Razpolovna doba izločanja je od 5 do 8 ur. V kislem urinu se izločanje poveča, razpolovna doba pa skladno skrajša (od 3 do 6 ur). V alkalnem urinu (pH okrog 8) se psevdoefedrin reabsorbira v ledvičnih tubulih, zaradi česar se zmanjša hitrost izločanja.

Dekstrometorfan

Absorpcija

Dekstrometorfan se hitro in popolno absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Obsežno se presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Njegove koncentracije v plazmi so majhne in jih je mogoče dokazati le pri 20 % do 30 % ljudi. Prvi presnovek dekstrometorfana, aktivni dekstrorfan, je v plazmi v veliko večjih, merljivih koncentracijah. Po peroralnem odmerku dekstrometorfana se največje koncentracije aktivnega presnovka dekstrorfana v plazmi pojavijo po 2 urah in so po 12 urah še vedno prisotne. Ni podatkov o vplivu hrane na hitrost absorpcije dekstrometorfana.

Porazdelitev

Ni znano, ali dekstrometorfan prehaja skozi placento in v materino mleko.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi je predsistemska presnova dekstrometorfana v jetrih hitra in obsežna. Presnavljanje je močno odvisno od genetskega polimorfizma (ljudje s počasnim presnavljanjem in ljudje s hitrim presnavljanjem dekstrometorfana).

Gensko nadzorovana O-demetilacija (CYD2D6) 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.

Dekstrometorfan se s pomočjo izoencima CYP2D6 v jetrih znatno presnavlja v aktivni presnovek dekstrorfan (glavni presnovek), ki deluje tudi proti kašlju. Pri nekaterih posameznikih presnova poteka počasneje, zato v krvi in urinu prevladuje nespremenjen dekstrometorfan.

Izločanje

Dekstrometorfan se izloča z urinom v glavnem v obliki presnovkov in le delno v nespremenjeni obliki. Le majhna količina dekstrometorfana in/ali njegovega presnovka se izloči z blatom.

Askorbinska kislina

Absorpcija

Askorbinska kislina se hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Plazemska koncentracija narašča z večanjem odmerka, dokler ni doseženo stanje ravnovesja z odmerki od 90 do 150 mg na dan. Ni podatkov o vplivu hrane na hitrost absorpcije askorbinske kisline.

Porazdelitev

Askorbinska kislina se v veliki meri porazdeli po tkivih. Okoli 25 % askorbinske kisline v plazmi je vezane na proteine. Askorbinska kislina prehaja placentno in v materino mleko.

Biotransformacija

Presnavljanje askorbinske kisline poteka v jetrih, kjer se reverzibilno oksidira v dihidroaskorbinsko kislino, katere del se presnovi v neaktivna presnovka, askorbat-2-sulfat in oksalno kislino.

Izločanje

Askorbinska kislina in njeni presnovki se izločajo z urinom. Količine, ki presežejo dnevne potrebe (več kot 200 mg na dan), se hitro izločijo v nespremenjeni obliki z urinom. Če telo ni nasičeno z askorbinsko kislino in so njene koncentracije v krvi majhne, se ob njenem jemanju v urin izloča le malo ali nič askorbinske kisline v nespremenjeni obliki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Paracetamol

Toksičnost pri enkratnih odmerkih

Po enkratnih odmerkih paracetamola so bili v literaturi objavljeni naslednji podatki:

Živalska vrsta	Način uporabe – LD ₅₀ (mg/kg)	
	peroralno	subkutano
miši	samice - 813 mg/kg samci - 1659 mg/kg	samice - 501 mg/kg samci - 944 mg/kg
podgane (CBL-Wistar albin)	3,71 ± 0,83 g/kg	

Znaki akutne zastrupitve s paracetamolom pri podganah so globoka nezavest in hipotermija. Pojavi se tudi kapilarno-venski zastoj, vnetje jetrnih lobulov in vnetje ledvičnih tubulov. Vzrok smrti je odpoved dihanja.

Znaki prevelikega odmerjanja paracetamola pri miših so prav tako centralnega izvora, pojavi pa se tudi

anemija, levkopenija, trombocitopenija in nekroza centralnih jetrnih lobulov.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Ponavljajoči odmerki 800, 1200 ali 1600 mg/kg/dan 10 tednov so pri podganjih samcih povzročili okvare jeter in ledvic.

Genotoksičnost, mutagenost, kancerogenost

V raziskavah na živalih, ki so dobivale terapevtske odmerke paracetamola, niso ugotovili genotoksičnosti, mutagenosti ali kancerogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, embriofetalna in perinatalna toksičnost

Pri podganah paracetamol ni vplival na razplod, prav tako niso ugotovili njegovega škodljivega vpliva na razvoj zarodka ali ploda.

Psevdoefedrin

Toksičnost pri enkratnih odmerkih

Po enkratnih odmerkih psevdoefedrini so bili v literaturi objavljeni naslednji podatki:

Živalska vrsta	Način uporabe – LD ₅₀ (mg/kg)
	peroralno
miši	adsorbent, neobložen - 371 mg/kg adsorbent, obložen - 500 mg/kg
podgane	psevdoefedrin - 660 mg/kg adsorbent, obložen - 680 mg/kg

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študij o toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih psevdoefedrinijevega klorida ni.

Genotoksičnost, mutagenost, kancerogenost

Študij genotoksičnosti, mutagenosti in kancerogenosti v literaturi ni.

Dvoletna študija na miših in podganah, ki so prejemale efedrinijev sulfat, ni pokazala kancerogenega potenciala in je zato zelo malo verjetno, da bi bil psevdoefedrin, ki je stereomer efedrini, kancerogen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, embriofetalna in perinatalna toksičnost

Študij vpliva na razplod, razvoj zarodka in plod v literaturi ni. Uporaba med nosečnostjo do danes ni bila jasno povezana s specifičnimi kongenitalnimi malformacijami.

Dekstrometorfan

Toksičnost pri enkratnih odmerkih

Po enkratnih odmerkih dekstrometorfana so bili v literaturi objavljeni naslednji podatki:

Živalska vrsta	Način uporabe – LD ₅₀ (mg/kg)			
	peroralno	subkutano	intravensko	intraperitonealno
miši	165–350 mg/kg	153–740 mg/kg	35–37 mg/kg	91 mg/kg
podgane	200–275 mg/kg		15 mg/kg	97 mg/kg
kunci			19 mg/kg	
psi		> 20 mg/kg	> 10 mg/kg	

Glavni znaki zastrupitve pri miših in podganah po enkratnem peroralnem dajanju dekstrometorfana so večinoma nevrološkega izvora – konvulzije, pronacija, grba, nagnjen položaj, smrtni položaj, glasno dihanje, generalizirana rdečica in ježenje dlak.

Po intravenskem dajanju dekstrometorfana so se pred smrtjo pojavile konvulzije, tremor in nezavest ter ataksija.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

13 tednov trajajoče študije na podganah z dnevnimi vnosi 1, 10 in 100 mg dekstrometorfanijevega bromida na kg telesne mase so pri največjem uporabljenem odmerku pokazale rahlo zmanjšanje pridobivanja telesne mase, brez drugih makroskopskih ali mikroskopskih sprememb. Pri 27 tednov trajajočih testih z dnevnimi vnosi 0,1, 1 in 10 mg dekstrometorfanijevega bromida na kg telesne mase ni bilo ugotovljenih nobenih sprememb.

Prav tako niso ugotovili sprememb pri psih, ki so jim 13 tednov v hrano odmerjali 0, 0,25, 1 ali 4 mg dekstrometorfanijevega bromida na kg telesne mase.

Genotoksičnost, mutagenost, kancerogenost

Opravljen je bil Amesov test, ki ni pokazal mutagenega potenciala dekstrometorfanijevega bromida. Dolgoletne klinične izkušnje prav tako ne kažejo na kancerogeni potencial dekstrometorfana.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, embriofetalna in perinatalna toksičnost

Študije na podganah so pokazale, da dekstrometorfan nima vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ploda.

Askorbinska kislina

Toksičnost pri enkratnih odmerkih

Po enkratnih odmerkih askorbinske kisline so bili v literaturi objavljeni naslednji podatki:

Živalska vrsta	Način uporabe – LD ₅₀ (mg/kg)			
	peroralno	subkutano	intravensko	intraperitonealno
miši	8021	5000	1058	2000
podgane	> 5000	5000	1000	n.d.
morski prašički	> 5000	> 1000	500	2000
kunci	> 2000	> 1000	> 1000	> 1000
mačke	> 1000	> 500	> 500	n.d.
psi	> 5000	> 200	> 200	n.d.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Askorbinska kislina nima klinično pomembnih toksičnih učinkov. Velike količine askorbinske kisline povečajo incidenco ledvičnih kamnov.

Genotoksičnost, mutagenost, kancerogenost

Askorbinska kislina nima mutagenega ali kancerogenega potenciala.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, embriofetalna in perinatalna toksičnost

Študije na miših in morskih prašičkih niso pokazale negativnega vpliva askorbinske kisline na sposobnost

razmnoževanja in razvoj zarodka ali ploda.

Omenjeni podatki iz predkliničnih študij kažejo, da se toksični učinki paracetamola, psevdofedrinijevega klorida, dekstrometorfanijevega bromida in askorbinske kisline pojavijo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije kombinacije paracetamola, psevdofedrinijevega klorida, dekstrometorfanijevega bromida in askorbinske kisline niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

škrob, predgelirani,
mikrokristalna celuloza (E460),
povidon,
natrijev karmelozat, premreženi (E468),
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni,
smukec (E553b),
magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga tablete:

delno hidroliziran polivinilalkohol,
makrogol 3350,
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b),
indigotin (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje 1 pretisni omot iz Al-PVC/TE/PVdC folije in navodilo za uporabo. V pretisnem omotu je 10 filmsko obloženih tablet (1 x 10).

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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/09/00322/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 3. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 7. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2025