

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Daleron COLD filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 325 mg paracetamola, 30 mg pseudoefedrinklorida što odgovara 24,6 mg pseudoefedrina i 15 mg dekstrometorfambromida što odgovara 11 mg dekstrometorfana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su svijetlozelene boje, ovalne i bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Daleron COLD je namijenjen za kratkotrajno ublažavanje simptoma prehlade i gripe u odraslih i djece starije od 12 godina:

- olakšava blage do umjerene boli (glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima, bolovi u ždrijelu),
- snižava visoku tjelesnu temperaturu,
- smanjuje iscjedak iz nosa i olakšava disanje pri začepljenom nosu,
- smiruje podražajni kašalj.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina (tjelesne težine iznad 50 kg)

Odrasli i djeca starija od 12 godina uzimaju 2 tablete najviše 4 puta na dan (8 tableta u razdoblju od 24 sata).

Između pojedinih doza potreban je vremenski razmak od četiri sata.

Osobe tjelesne težine <50 kg

1 tableta do četiri puta na dan.

Najmanji razmak između dvije doze treba biti 4 – 6 sati.

Pedijatrijska populacija

Daleron COLD se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Lijek treba s oprezom davati bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Lijek treba s oprezom davati bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

Starije osobe

Lijek treba s oprezom davati starijim osobama.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 4 tablete Dalerona COLD u sljedećim situacijama: u osoba s tjelesnom težinom manjom od 50 kg, kod kroničnog alkoholizma, kod kronične pothranjenosti (niske rezerve jetrenoga glutationa) i dehidracije.

Trajanje liječenja

Trajanje primjene lijeka bez savjetovanja s liječnikom ograničeno je na 3 dana.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- teži poremećaji funkcije bubrega ili jetre,
- izrazito povišen krvni tlak,
- teže bolesti koronarnih arterija,
- istodobno uzimanje inhibitora monoamino oksidaze kao i u razdoblju unutar 2 tjedna nakon uzimanja njihove zadnje doze,
- istodobna primjena inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI),
- istodobna primjena inhibitora CYP2D6,
- djeca mlađa od 12 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s blago do umjereno smanjenom funkcijom bubrega i jetre smiju uzimati lijek samo pod nadzorom liječnika.

Lijek nije primjeren za bolesnike sa srčanim bolestima, visokim krvnim tlakom, bolestima štitnjače, šećernom bolešću ili teškoćama pri uriniranju zbog povećane prostate, osim ako ga ne preporuči liječnik.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije, kao što je akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin. Ovo akutno izbijanje pustula može se javiti unutar prva 2 dana liječenja, s vrućicom i brojnim malim, uglavnom nefolikularnim pustulama koje nastaju na široko rasprostranjenom edematoznom eritemu, a uglavnom su lokalizirane na kožnim naborima, trupu i gornjim ekstremitetima. Bolesnike treba pažljivo nadzirati. Ako se uoče znakovi i simptomi kao što su pireksija, eritem ili mnoštvo malih pustula, primjena lijeka Dalerona COLD treba se prekinuti i, ako je potrebno, poduzeti prikladne mjere.

Prijavljeni su slučajevi zlouporabe i ovisnosti o dekskrometorfanu. Posebice se preporučuje oprez u adolescenata i mladih odraslih osoba, kao i u bolesnika s anamnezom zlouporabe lijekova ili psihoaktivnih tvari.

Deksrometorfan se metabolizira jetrenim citokromom P450 2D6. Aktivnost ovog enzima određuje se genetski. Otprilike 10% opće populacije su spori metabolizatori CYP2D6. Spori metabolizatori i bolesnici koji istodobno uzimaju inhibitore CYP2D6 mogu doživjeti prekomjerne i/ili produljene učinke dekskrometorfana. Stoga je potreban oprez u bolesnika koji su spori CYP2D6 metabolizatori ili uzimaju CYP2D6 inhibitore (vidjeti također dio 4.5.).

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog

rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Serotoninski sindrom

Serotoninergički učinci, uključujući razvoj potencijalno životno ugrožavajućeg serotoninskog sindroma, zabilježeni su kod istodobne primjene dekstrometorfana i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), lijekovi koji ometaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze (MAOI)) i inhibitore CYP2D6.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, liječenje lijekom Daleron COLD treba prekinuti.

Ishemijski kolitis

Kod primjene pseudoefedrina zabilježeno je nekoliko slučajeva ishemijskog kolitisa. U slučaju pojave iznenadne boli u abdomenu, rektalnog krvarenja ili drugih simptoma ishemijskog kolitisa, bolesnik mora prekinuti primjenu pseudoefedrina i zatražiti liječnički savjet.

Ishemijska optička neuropatija

Prijavljeni su slučajevi ishemijske optičke neuropatije kod primjene pseudoefedrina. Treba prekinuti primjenu pseudoefedrina ako dođe do iznenadnog gubitka vida ili smanjenja oštine vida kao što je skotom.

Daleron COLD tablete ne smiju se uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol jer to može dovesti do predoziranja. Predoziranje paracetamolom može uzrokovati zatajenje jetre koje može dovesti do transplantacije jetre ili smrti.

Prijavljeni su slučajevi oštećenja/zatajenja jetre u bolesnika sa sniženom razinom glutationa kao što su bolesnici koji su teško pothranjeni, imaju anoreksiju, nizak indeks tjelesne mase (BMI), kronično konzumiraju alkohol ili imaju sepsu.

U tih bolesnika upotreba paracetamola može povećati rizik od metaboličke acidoze.

Bolesnici koji uzimaju Daleron COLD ne smiju piti alkohol.

Preporučene se doze ne smiju prekoračiti.

Trajanje primjene lijeka bez savjetovanja s liječnikom ograničeno je na 3 dana. Ako se stanje ne poboljša ili se čak pogorša, potrebno je savjetovati se s liječnikom.

Oprez pri primjeni potreban je u oslabljenih i iscrpljenih bolesnika te u osoba koje pretjerano konzumiraju alkohol.

Pedijatrijska populacija

Lijek nije primjeren za djecu mlađu od 12 godina zbog jačine djelatnih tvari u sastavu lijeka.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paracetamol

- Uz dugotrajnu i redovitu primjenu paracetamol pojačava djelovanje varfarina i povećava opasnost od krvarenja.
- Pri istodobnom liječenju paracetamolom i kolestiraminom smanjuje se apsorpcija paracetamola (smanjen učinak paracetamola).
- Metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola.
- Istodobno uzimanje paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava rizik za oštećenje bubrega.
- Pri istodobnom liječenju paracetamolom i kloramfenikolom poluvrijeme eliminacije kloramfenikola se može produljiti (do pet puta).

- Vjerojatnost pojave toksičnih učinaka može se povećati uz istodobnu primjenu lijekova koje uzrokuju indukciju jetrenih enzima, kao što su antiepileptici, barbiturati, triciklički antidepresivi i rifampicin.
- Istodobno uzimanje paracetamola i etanola može povećati hepatotoksičnost paracetamola.
- Kontinuirana primjena paracetamola mogla bi reducirati metabolizam zidovudina (povećani rizik od neutropenije).
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Pseudoefedrin

- Lijek se ne smije uzimati istodobno s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO), kao i 2 tjedna nakon završenog liječenja MAO inhibitorima. Istodobno uzimanje može uzrokovati ozbiljnu hipertenzivnu krizu, glavobolju i hiperpireksiju te opasne srčane aritmije. Pseudoefedrin kao simpatomimetik s indirektnim djelovanjem potiče oslobađanje norepinefrina, a ujedno MAO inhibitori kočenjem razgradnje katekolamina povećavaju količinu norepinefrina u adrenergičkim neuronima. Uz istodobno uzimanje izrazito se povećava raspoloživa količina norepinefrina i pojačava aktivnost simpatičkog živčevlja.
- Pri istodobnom uzimanju pseudoefedrina i metildope može doći do smetnji pri normalizaciji krvnog tlaka i do posljedične hipertenzivne krize.
- Uz istodobno uzimanje pseudoefedrina i tvari koje alkaliziraju mokraću (npr. natrijev hidrogen karbonat) izrazito se usporava izlučivanje pseudoefedrina.

Dekstrometorfan

- Lijek se ne smije uzimati istodobno s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO), kao i 2 tjedna nakon završenog liječenja MAO inhibitorima. Istodobno uzimanje može uzrokovati serotoninški sindrom (mučnina, povraćanje, hipertenzija, mišićni grčevi, drhtavica, hiperpireksija, mentalne promjene, srčani zastoj). Uz istodobno uzimanje MAO inhibitora i deksstrometorfana dolazi do promijenjenog primanja i metabolizma katekolamina te nakupljanja serotonina i u središnjem živčanom sustavu.
- Istodobno uzimanje deksstrometorfana i fluoksetina (antidepresiv, inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina u moždanim neuronima) povećava toksičnost deksstrometorfana (mučnina, povraćanje, smetnje vida, halucinacije) ili opasnost da će doći do serotoninškog sindroma. Fluoksetin koči citokrom P450IID6 (CYP2D6), izoenzim koji katalizira metabolizam deksstrometorfana. Uz istodobno uzimanje dolazi do kompetitivnog inhibiranja metabolizma obiju djelatnih tvari i povećanja serumskih koncentracija, a time do povećane toksičnosti.
- Istodobna primjena deksstrometorfana i haloperidola (neuroleptik, dopaminski antagonist) povećava toksičnost deksstrometorfana. Haloperidol je inhibitor citokroma P450IID6, koji katalizira metabolizam deksstrometorfana. Pri istodobnom uzimanju dolazi do kočenja metabolizma i povećanja serumskih koncentracija deksstrometorfana.

Inhibitori CYP2D6

Dekstrometorfan se metabolizira putem CYP2D6 i podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Istodobna primjena potentnog inhibitora enzima CYP2D6 može povećati koncentracije deksstrometorfana u tijelu do razina koje su višestruko više od normalnih. To povećava bolesnikov rizik od toksičnih učinaka deksstrometorfana (agitacija, konfuzija, tremor, nesаница, proljev i respiratorna depresija) i razvoja serotoninškog sindroma. Potentni inhibitori enzima CYP2D6 uključuju fluoksetin, paroksetin, kinidin i terbinafin. Kod istodobne primjene s kinidinom, plazmatske koncentracije deksstrometorfana povećane su za 20 puta što je povećalo nuspojave lijeka u SZS-u. Amiodaron, flekainid i propafenon, sertralin, bupropion, metadon, sinakalcet, haloperidol, perfenazin i tioridazin također imaju slične učinke na metabolizam deksstrometorfana. Ako je potrebna istodobna primjena inhibitora CYP2D6 i deksstrometorfana, bolesnika treba nadzirati i dozu deksstrometorfana će možda biti potrebno smanjiti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako su paracetamol, pseudoefedrin i dekstrometorfan u širokoj primjeni već mnogo godina bez vidljivih štetnih posljedica, nema specifičnih podataka o njihovom korištenju tijekom trudnoće. Rizik pri uzimanju lijeka tijekom trudnoće i dojenja nije moguće isključiti, stoga se ne preporučuje uzimanje lijeka tijekom trudnoće.

Paracetamol

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak.

Dojenje

Pseudoefedrin prelazi u majčino mlijeko i može kod dojenčeta uzrokovati nemir i nesanicu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Daleron COLD malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Rijetko može uzrokovati pospanost i omaglicu.

4.8. Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Paracetamol

	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija i agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti na koži (osip, koprivnjača, svrbež)	
Poremećaji jetre i žuči		poremećaji funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		teške kožne reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP)

Pseudoefedrin

	Rijetko	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	mogu se javiti simptomi ekscitacije središnjeg živčanog sustava, uključujući nemir, razdražljivost, omaglicu ili poremećaj spavanja	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	suha usta	glavobolja, tremor
Srčani poremećaji	povišeni krvni tlak i tahikardija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poteškoće pri mokrenju i retencija urina	
Poremećaji probavnog sustava		ishemijski kolitis

Poremećaji oka		ishemijska optička neuropatija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		teške kožne reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	mučnina	

Dekstrometorfan

	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	gastrointestinalni poremećaji poput mučnine ili povraćanja	
Psihijatrijski poremećaji		pospanost, omaglica

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Paracetamol

Bitno veće doze od preporučenih (u odraslih osoba > 7,5 g) mogu izazvati teška oštećenja funkcije jetre i bubrega. U djece se znakovi akutnog predoziranja očituju pri dozama koje su veće od 150 mg/kg tjelesne težine. Znakovi akutnog predoziranja očituju se u prva 24 sata kao mučnina, povraćanje, pojačano znojenje i bolovi u trbuhu. Znakovi oštećenja funkcije jetre pojave se tek dva do četiri dana nakon uzimanja prevelike doze.

Liječenje je simptomatsko. Specifični antidot kod predoziranja paracetamola je N-acetilcistein, koji treba dati u prva 24 sata nakon predoziranja.

Pseudoefedrin

Nakon uzimanja prevelike doze nuspojave se stupnjuju, posebice nemir, razdražljivost, drhtavica, halucinacije, grčevi, hipertenzija, srčane aritmije, mučnina i povraćanje. Simptomi se obično pojave 4 do 8 sati nakon predoziranja, i prolazni su, a liječenje obično nije potrebno. Postupak pri akutnom predoziranju jest ispiranje želuca koje treba izvesti najkasnije 4 sata nakon predoziranja. Aktivni je ugljen djelotvoran samo ako ga se uzme najviše 1 sat nakon predoziranja. Ako nisu zahvaćeni bubrezi, povećanjem diureze može se ubrzati izlučivanje djelatne tvari iz tijela. Pri znakovima srčane toksičnosti može se intravenski dati propranolol, a pri deliriju ili grčevima diazepam.

Dekstrometorfan

Simptomi i znakovi

Predoziranje dekstrometorfanom može biti povezano s mučninom, povraćanjem, distonijom, agitacijom, konfuzijom, somnolencijom, stuporom, nistagmusom, kardiotoksičnošću (tahikardija, abnormalan EKG uključujući produljenje QTc intervala), ataksijom, toksičnom psihozom s vizualnim halucinacijama, hiperekscitabilnošću.

U slučaju predoziranja vrlo visokim dozama mogu se uočiti sljedeći simptomi: otupjelost, koma, depresija disanja, konvulzije.

Pri akutnom predoziranju djelatnom tvari ozbiljniji toksični učinci nisu vjerojatni, osim kod uzimanja vrlo velikih količina dekstromorfana. Mogu se pojaviti mučnina, povraćanje, pospanost, omaglica, razdražljivost, smetnje vida, zastoj urina, promijenjeni mišićni refleksi, otežano disanje, toksična psihoza (euforija, halucinacije, gubitak orijentacije).

Zbrinjavanje

Pri uzimanju količina koje su veće od 10 mg/kg tjelesne mase, potrebno je ispiranje želuca.

Aktivirani medicinski ugljen može se dati asimptomatskim bolesnicima koji su uzeli preveliku dozu dekstromorfana unutar prethodnih sat vremena.

Za bolesnike koji su uzeli dekstrometorfan i sedirani su ili komatozni, može se razmotriti primjena naloksone, u uobičajenim dozama za liječenje predoziranja opioidima. Mogu se koristiti benzodiazepini za napadaje te benzodiazepini i fizikalne metode snižavanja temperature za hipertermiju uzrokovanu serotoninским sindromom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici; anilidi, ATK oznaka: N02BE51.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja *paracetamola* još nije potpuno razjašnjen. Analgetski je učinak vjerojatno posljedica inhibiranja enzima ciklooksigenaze i sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu. Učinaka na sintezu prostaglandina na mjestima upala gotovo da nema, stoga djeluje samo blago antiflogistički. Zbog slabog utjecaja na sintezu prostaglandina u perifernim tkivima, u usporedbi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, ima manje nuspojava u probavnom sustavu.

Antipiretsko djelovanje *paracetamola* je posljedica neposrednog djelovanja na središte u hipotalamusu koje normalizira tjelesnu temperaturu. Paracetamol povećava odvođenje topline vazodilatacijom perifernih krvnih žila, pospješivanjem krvnog protoka i znojenja.

Pseudoefedrin je simpatomimetički amin s direktnim i indirektnim učinkom na adrenergičke receptore. Djeluje kao antagonist na β -adrenergičke receptore u srcu i glatkom mišićju bronha te na periferne α -adrenergičke receptore, a indirektno djeluje na oslobađanje neurotransmitera (norepinefrina) iz adrenergičkih neurona.

Dekongestivni učinak je posljedica direktnog agonističkog djelovanja na α -adrenergičke receptore glatkog mišićja krvnih žila u sluznici respiratornog trakta. Zbog konstrikcije dilatiranih arteriola smanjuje protok krvi u nosno-ždrijelnoj sluznici i edem, a time uklanja osjećaj začepjenoga nosa i smanjuje iscjedak.

U usporedbi s efedrinom u bitno manjem opsegu potiče β -adrenergičke receptore. *Pseudoefedrin* djeluje blago stimulatивно na središnji živčani sustav. U terapijskim dozama praktički ne povećava krvni tlak.

Dekstrometorfan je D-izomer kodeinskog analoga levorfanola. Djeluje centralno na centar za kašalj tako da povisuje prag podražljivosti za podražaj kašlja i time ublažava podražajni kašalj, povezan s draženjem u ždrijelu pri stanjima prehlade. Antitusičko djelovanje približno je jednako djelovanju kodeina, ali nema značajnog analgetskog učinka, ne koči središte za disanje.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Paracetamol se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Najveće koncentracije u krvi nastaju za 15 do 90 minuta, ovisno o farmaceutskom obliku lijeka. Bioraspoloživost je približno 80%.

Brzo se i relativno jednakomjerno raspoređuje u tijelu. Volumen distribucije je 0,8 do 1,36 l/kg. Na bjelancevine se veže malo (oko 10%), osim pri predoziranju (20 do 50% djelatne tvari).

Paracetamol se metabolizira pretežno u jetri, vrlo malo u crijevima i bubrezima. Temeljni metabolički put je stvaranje konjugata s glukuronskom i sumpornom kiselinom.

Pri uobičajenom doziranju *paracetamol* se metabolizira u sulfate i glukuronide, a mali dio djelatne tvari pretvara se u N-acetil-p-benzokinonimin, vrlo reaktivan metabolit, koji je toksičan za jetrene stanice. Obično se brzo veže na stanični sastojak glutation i izlučuje se kroz bubrege u obliku konjugata. Nakon uzimanja previsokih doza stvaraju se veće količine benzokinonimina. Nakon što se potroše zalihe glutaciona, suvišni se toksični metaboliti kovalentno vežu na vitalne stanične sastojke i uzrokuju akutnu hepatičnu nekrozu.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme kreće se između 1,5 i 3 sata (srednje poluvrijeme eliminacije je 2,3 sata).

U starijih osoba srednje poluvrijeme eliminacije u plazmi je jednako (2,17 sati) te stoga nije potrebno

prilagođavati doze. Pri stabilnim, kroničnim jetrenim bolestima davanje paracetamola u terapijskim dozama je sigurno. Neki autori preporučuju produljenje intervala između pojedinih doza u bolesnika sa zatajenjem jetre.

Vrlo mala količina paracetamola (2–5%) u nepromijenjenom obliku izlučuje se preko bubrega, a uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida (55–60%) i sulfata (30–35%). Vrlo se mala količina izlučuje putem žuči. Približno se 90% paracetamola izluči iz tijela u 24 sata.

Pseudoefedrin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbira iz crijeva (> 95%). Dekongestivni učinak nastaje nakon 15 do 30 minuta, a najjači učinak nakon 30 do 60 minuta, ovisno o farmaceutskom obliku. Volumen distribucije je 2,4 do 2,6 l/kg. Metabolizira se nepotpuno u jetri N-demetilacijom. U 24 sata se 70 do 90% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom, a ostalo u obliku metabolita. U obliku aktivnog metabolita norpseudoefedrina, koji potiče središnji živčani sustav, izlučuje se 1 do 6% djelatne tvari. Poluvrijeme eliminacije ovisno je o pH urina. Pri pH 5,5 do 6 poluvrijeme eliminacije 9 do 16 sati, pri alkaliziranom urinu se može produljiti na 50 sati odnosno skratiti na 1,5 sat pri vrlo kiselom urinu.

Pseudoefedrin prelazi u majčino mlijeko; koncentracija djelatne tvari u mlijeku je čak 2 do 3 puta veća nego u plazmi.

Budući da se pseudoefedrin i metaboliti izlučuju pretežno bubrežima; bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi dozu.

Dekstrometorfan se nakon peroralne primjene brzo apsorbira. Učinak nastaje već nakon 15 do 30 minuta, a vršne koncentracije u serumu doseže kroz 2,5 sata. Nakon jednokratne peroralne doze učinak traje 5 do 6 sati. Dekstrometorfan podliježe ubrzanom i opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri nakon peroralne primjene. Metabolizira se u jetri preko oksidativne O-demetilacije i N-demetilacije te zatim konjugira s glukuronskom i sumpornom kiselinom. Genetski kontrolirana O-demetilacija (CYD2D6) glavni je farmakokinetički proces dektrometorfana u dobrovoljaca. Čini se da postoje različiti fenotipovi za ovaj proces oksidacije što rezultira visoko varijabilnom farmakokinetikom između ispitanika. Nemetabolizirani dektrometorfan i tri demetilirana metabolita morfinana, dekstrorfan (poznatim također kao 3-hidroksi-N-metilmorfinan), 3-hidroksimorfinan i 3-metoksimorfinan identificirani su kao konjugirani produkti u urinu. U Europi je u bijelaca približno 10% ljudi koji slabo metaboliziraju, zato u njih koncentracija djelatne tvari u krvi može biti bitno veća, a time je i veća opasnost toksičnih učinaka.

Dekstrometorfan koji također djeluje protiv kašlja je glavni metabolit. U nekih pojedinaca metabolizam je sporiji i nepromijenjeni dektrometorfan prevladava u krvi i urinu.

U 24 sata nakon peroralne primjene urinom se izlučuje više od 85% doze u obliku slobodnih ili konjugiranih metabolita i vrlo mala količina nepromijenjene djelatne tvari.

Poluvrijeme eliminacije dektrometorfana je 1,4 do 3,9 sati, a dekstrorfana 3,4 do 5,6 sati.

Budući da se osnovni aktivni metabolit dekstrorfan izlučuje bubrežima, bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom valja prilagoditi dozu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Peroralne letalne doze *paracetamola* (LD₅₀) za miševе kreću se između 295 mg/kg i 1212 mg/kg i više od 4 g/kg za štakore. Približna intravenska LD₅₀ paracetamola za pse bila je 826 mg/kg, a peroralna LD₅₀ 2404 mg/kg. Produljeno davanje iznimno velikih doza paracetamola (1–7 g/kg) u laboratorijskih životinja je uzrokovalo oštećenja jetre i bubrega.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna. Kod primjene paracetamola nisu opaženi mutageni ni karcinogeni učinci.

Pseudoefedrinklorid je u laboratorijskih životinja srednje toksična djelatna tvar. LD₅₀ nakon peroralne primjene bila je 371 mg/kg za miševе, a parenteralne doze 75 mg/kg za kuniće, 371 mg/kg za štakore i 400 mg/kg za miševе nisu uzrokovale uginuća. Djelatna tvar smanjuje prirast tjelesne mase i potrošnju hrane u trudnih ženki štakora i nema teratogeni učinak na fetus (smanjuje prirast tjelesne mase, utječe na osifikaciju). Prema podacima NTP (engl. *National Toxicology Program*), IARC (engl. *International Agency for Research on Cancer*) i OSHA (engl. *Occupational safety and Health Agency*) pseudoefedrinklorid nije kancerogen. U dostupnoj literaturi nema podataka o toksičnosti nakon

produljenog davanja, kao ni o mutagenosti.

LD₅₀ nakon peroralne i subkutane primjene *dekstrometorfanbromida* laboratorijskim životinjama bile su između 125 i 423 mg/kg, što ukazuje na srednju toksičnost djelatne tvari. Nakon intravenskog davanja, LD₅₀ su bile ispod 30 mg/kg. Velike doze *dekstrometorfanbromida* imaju neuroprotektivni i neurotoksični učinak (općenito smanjena aktivnost, konvulzije, depresija disanja), a 50-postotna učinkovita doza ne uzrokuje promjene u ponašanju. Djelatna tvar djeluje središnje u meduli oblongati tako da povećava prag za kašalj. U dostupnoj literaturi nema podataka o toksičnosti nakon produljene primjene, utjecaju na reprodukciju i mutagenost. Prema podacima NTP (engl. *National Toxicology Program*), IARC (engl. *International Agency for Research on Cancer*) i OSHA (engl. *Occupational safety and Health Agency*) dekstrometorfanbromid nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran
kukuruzni škrob
talk (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk
boja kinolin žuta (E104)
boja indigo karmin (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Al folija, PVC/PVDC folija): 12 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-987938644

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.1.2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. svibnja 2023.