

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 dekstrometorfanbromida (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 indiciran za kratkotrajno ublažavanje simptoma prehlade i gripe u odraslih i djece starije od 12 godina tako što:

- olakšava blagu do umjerenu bol (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)

2 tablete do četiri puta na dan (maksimalno 8 tableta u razdoblju od 24 sata).

Između pojedinih doza potreban je vremenski razmak od najmanje 4 sata.

Osobe tjelesne težine manje od 50 kg

1 tableta do četiri puta na dan.

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

Pedijatrijska populacija

Daleron COLD je kontraindiciran u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Lijek treba s oprezom primjenjivati 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 primjenjivati 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 primjenjivati starijim osobama.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 4 tablete u sljedećim situacijama: osobe s tjelesnom težinom manjom od 50 kg, kronični alkoholizam, kronična pothranjenost (niske rezerve jetrenoga glutaciona) i dehidracija.

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.,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- teška akutna ili kronična bubrežna bolest/zatajenje bubrega,
- teška hipertenzija ili nekontrolirana hipertenzija,
- teške bolesti koronarnih arterija,
- istodobna primjena i/ili razdoblje od 2 tjedna nakon primjene inhibitora monoaminooksidaze (MAOI),
- istodobna primjena inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI),
- istodobna primjena inhibitora citokroma P450 2D6 (CYP2D6),
- djeca mlađa od 12 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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.

Bolesnici koji uzimaju Daleron COLD, ne smiju piti alkohol.

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.

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

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

Daleron COLD tablete ne smiju se uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol zbog mogućeg rizika od predoziranja. Predoziranje paracetamolom može uzrokovati zatajenje jetre te posljedično dovesti do transplantacije jetre ili smrti.

Prijavljeni su slučajevi oštećenja/zatajenja jetre u bolesnika sa sniženom razinom glutaciona, kao što su

bolesnici s teškom pothranjenošću, anoreksijom, niskim indeksom tjelesne mase (BMI), kroničnim alkoholizmom ili sepsom.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

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 inhibitori 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.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije, kao što je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin. Ovo akutno izbijanje pustula može se javiti unutar prva 2 dana liječenja, karakterizirano 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 Daleron COLD treba se prekinuti i, ako je potrebno, poduzeti prikladne mjere.

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 (npr. skotom).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) i sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (engl. *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS)

Kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin prijavljeni su slučajevi PRES-a i RCVS-a (vidjeti dio 4.8.). Taj je rizik povećan u bolesnika s teškom ili nekontroliranom hipertenzijom ili onih s teškom akutnom ili kroničnom bubrežnom bolešću/zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Potrebno je prekinuti primjenu pseudoefedrina i odmah potražiti liječničku pomoć ako se pojave sljedeći simptomi: iznenadna jaka glavobolja ili tzv. *thunderclap* glavobolja, mučnina, povraćanje, konfuzija, napadaji i/ili poremećaji vida. Većina prijavljenih slučajeva PRES-a i RCVS-a povukla se nakon prekida primjene pseudoefedrina i uz odgovarajuće liječenje.

Pedijatrijska populacija

Daleron COLD nije indiciran za primjenu u djece mlađe 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 od oštećenja 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 koji uzrokuju indukciju jetrenih enzima, kao što su antiepileptici, barbiturati, triciklički antidepressivi i rifampicin.
- Istodobno uzimanje paracetamola i etanola može povećati hepatotoksičnost paracetamola.
- Kontinuirana primjena paracetamola mogla bi smanjiti metabolizam zidovudina (povećani rizik od neutropenije).
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina zbog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Pseudoefedrin

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

Dekstrometorfan

- Lijek se ne smije uzimati istodobno s inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), kao i 2 tjedna nakon završenog liječenja MAOI. Istodobno uzimanje može uzrokovati serotoniniski sindrom (mučnina, povraćanje, hipertenzija, mišićni grčevi, drhtavica, hiperpireksija, mentalne promjene, srčani zastoj). Uz istodobno uzimanje MAOI i dektrometorfana dolazi do promijenjenog primanja i metabolizma katekolamina te nakupljanja serotonina u središnjem živčanom sustavu.
- Istodobno uzimanje dektrometorfana i fluoksetina (SSRI) povećava toksičnost dektrometorfana (mučnina, povraćanje, smetnje vida, halucinacije) ili opasnost od serotoniniskog sindroma. Fluoksetin inhibira CYP2D6, izoenzim koji katalizira metabolizam dektrometorfana. Uz istodobno uzimanje dolazi do kompetitivne inhibicije metabolizma obiju djelatnih tvari i povećanja serumskih koncentracija, a time i do povećane toksičnosti.
- Istodobna primjena dektrometorfana i haloperidola (dopaminski antagonist) povećava toksičnost dektrometorfana. Haloperidol je inhibitor CYP2D6, te pri istodobnom uzimanju dolazi do inhibicije metabolizma i povećanja serumskih koncentracija dektrometorfana.

Inhibitori CYP2D6

Dekstrometorfan se metabolizira putem CYP2D6 i podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Istodobna primjena potentnog inhibitora enzima CYP2D6 može povećati koncentracije dektrometorfana u tijelu do razina koje su višestruko iznad normalnih. To povećava rizik od toksičnih učinaka dektrometorfana (agitacija, konfuzija, tremor, nesanica, proljev i respiratorna depresija) i

razvoja serotonininskog sindroma. Potentni inhibitori enzima CYP2D6 uključuju fluoksetin, paroksetin, kinidin i terbinafin. Kod istodobne primjene s kinidinom, koncentracije dekstrometorfana u plazmi povišene su 20 puta, što povećava nuspojave lijeka u središnjem živčanom sustavu. Amiodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, sinakalcet, haloperidol, perfenazin i tioridazin također imaju slične učinke na metabolizam dekstrometorfana. Ako je potrebna istodobna primjena inhibitora CYP2D6 i dekstrometorfana, bolesnika treba nadzirati i dozu dekstrometorfana prema potrebi 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 sigurnosti upotrebe tijekom trudnoće.

Paracetamol

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

Dojenje

Pseudoefedrin se izlučuje u majčino mlijeko te može uzrokovati nemir i nesanicu u dojenčeta.

Daleron COLD se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja, jer rizik pri uzimanju lijeka nije moguće isključiti.

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za svaku djelatnu tvar su navedene prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane kako slijedi:

- 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)

Paracetamol

	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija i agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti na koži (osip, koprivnjača, svrbež)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom
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	simptomi ekscitacije središnjeg živčanog sustava, uključujući nemir, razdražljivost, omaglicu ili poremećaj spavanja	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	suha usta	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.4.), sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS) (vidjeti dio 4.4.), glavobolja, tremor
Srčani poremećaji	povišeni krvni tlak i tahikardija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poteškoće pri mokrenju i retencija urina	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	ishemijski kolitis
Poremećaji oka		ishemijska optička neuropatija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		teške kožne reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP)

Dekstrometorfan

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

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutationa u tih bolesnika.

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

Značajno veće doze od preporučenih (u odraslih osoba veće od 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 paracetamolom je N-acetilcistein, koji treba primijeniti 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-

8 sati nakon predoziranja i prolazni su, a liječenje uglavnom 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 najkasnije 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 primijeniti propranolol, a pri deliriju ili grčevima diazepam.

Dekstrometorfan

Predoziiranje 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. Pri akutnom predoziranju djelatnom tvari ozbiljniji toksični učinci nisu vjerojatni, osim kod uzimanja vrlo velikih doza dekstrometorfana kada se mogu uočiti sljedeći simptomi: otupjelost, koma, depresija disanja, konvulzije.

Pri uzimanju količina koje su veće od 10 mg/kg tjelesne težine, potrebno je ispiranje želuca. Aktivni medicinski ugljen može se primijeniti asimptomatskim bolesnicima koji su uzeli preveliku dozu dekstrometorfana unutar prethodnih sat vremena. Za bolesnike koji su sedirani ili komatozni, može se razmotriti primjena naloksona 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: Analgetici; ostali analgetici i antipiretici, 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 upale gotovo da nema, stoga djeluje samo blago antiflogistički. Zbog slabog utjecaja na inhibiranje sinteze 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 regulira tjelesnu temperaturu. Paracetamol povećava odvođenje topline vazodilatacijom perifernih krvnih žila, pospešivanjem krvnog protoka i znojenja.

Pseudoefedrin je simpatomimetički amin s direktnim i indirektnim učinkom na adrenergičke receptore. Djeluje kao agonist 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 vazokonstrikcije dilatiranih arteriola, smanjuje protok krvi u nosno-ždrijelnoj sluznici i edem, a time uklanja osjećaj začepljenoga nosa i smanjuje iscjedak.

U usporedbi s efedrinom, u bitno manjem opsegu aktivira β -adrenergičke receptore. Djeluje blago stimulativno na središnji živčani sustav, a u terapijskim dozama praktički ne povišuje krvni tlak.

Dekstrometorfan je D-izomer kodeinskog analoga levorfanola. Djeluje na centar za kašalj tako da povišuje prag podražljivosti 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 i inhibicije središta za disanje.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Brzo se i relativno jednakomjerno raspoređuje u tijelu. Volumen distribucije iznosi 0,8-1,36 l/kg, a na bjelanjčevine se veže u malom postotku (oko 10%), osim pri predoziranju (20-50% djelatne tvari).

Paracetamol se metabolizira pretežno u jetri, a 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 vrlo reaktivan metabolit N-acetil-p-benzokinonimin, koji je toksičan za jetrene stanice. Taj metabolit obično se brzo veže na glutation i izlučuje kroz bubrege u obliku konjugata. Nakon uzimanja previsokih doza stvaraju se veće količine benzokinonimina i kad se potroše zalihe glutationa, toksični metaboliti 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 iz plazme je jednako (2,17 sati) te stoga nije potrebno prilagođavati dozu. Pri stabilnim, kroničnim jetrenim bolestima uzimanje 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 eliminira se preko bubrega, a uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida (55-60%) i sulfata (30-35%). Vrlo se mala količina eliminira putem žuči, a 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 15-30 minuta, a maksimalni učinak nakon 30-60 minuta, ovisno o farmaceutskom obliku.

Volumen distribucije je 2,4-2,6 l/kg.

Metabolizira se nepotpuno u jetri N-demetilacijom. U 24 sata se 70-90% doze izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku, a ostalo kao metaboliti. U obliku aktivnog metabolita norpseudoefedrina, koji inducira središnji živčani sustav, izlučuje se 1-6% djelatne tvari.

Poluvrijeme eliminacije ovisno je o pH urina. Pri pH 5,5-6 poluvrijeme eliminacije iznosi 9-16 sati, dok pri alkaliziranom urinu se može produljiti na 50 sati, odnosno skratiti na 1,5 sat pri vrlo kiselom urinu.

Pseudoefedrin prelazi u majčino mlijeko, a koncentracija djelatne tvari u mlijeku je čak 2-3 puta veća nego u plazmi.

Budući da se pseudoefedrin i metaboliti eliminiraju pretežno bubrezima, bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi dozu.

Dekstrometorfan se nakon peroralne primjene brzo apsorbira. Učinak nastaje već nakon 15-30 minuta, a vršne koncentracije u serumu doseže kroz 2,5 sata. Nakon jednokratne peroralne doze učinak traje 5-6 sati.

Dekstrometorfan podliježe ubrzanom i opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri nakon peroralne primjene. Metabolizira se u jetri oksidativnom O-demetilacijom i N-demetilacijom te zatim konjugira s glukuronskom i sumpornom kiselinom. Genetski kontrolirana O-demetilacija (putem CYP2D6) glavni je metabolički proces dektrometorfana u dobrovoljnih ispitanika. Čini se da postoje različiti fenotipovi za ovaj proces oksidacije što rezultira visoko varijabilnom farmakokinetikom između ispitanika. Nepromijenjeni dektrometorfan i tri demetilirana metabolita morfinana, dekstrorfan (glavni metabolit s antitusičkim djelovanjem poznat 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% sporih metabolizatora, te u njih koncentracija djelatne tvari u krvi može biti značajno veća, a time je i veća opasnost toksičnih učinaka. 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 te vrlo mala količina nepromijenjene djelatne tvari.

Poluvrijeme eliminacije dektrometorfana iznosi 1,4-3,9 sati, a dekstrorfana 3,4-5,6 sati.

Budući da se glavni aktivni metabolit dekstrorfan eliminira bubrezima, bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom valja prilagoditi dozu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Produljena primjena iznimno velikih doza paracetamola (1–7 g/kg) u laboratorijskih životinja je uzrokovala 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. Djelatna tvar smanjuje prirast tjelesne težine i potrošnju hrane u trudnih ženki štakora i nema teratogeni učinak na fetus, ali smanjuje prirast tjelesne težine i 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 karcinogen. U dostupnoj literaturi nema podataka o toksičnosti nakon produljene primjene, kao ni o mutagenosti.

Dekstrometorfanbromid je srednje toksična djelatna tvar u životinja. Velike doze deksrometorfanbromida imaju neuroprotektivni i neurotoksični učinak (smanjena aktivnost, konvulzije, depresija disanja), a 50%-tna učinkovita doza (ED₅₀) 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 mutagenosti. Prema podacima NTP (engl. *National Toxicology Program*), IARC (engl. *International Agency for Research on Cancer*) i OSHA (engl. *Occupational safety and Health Agency*), deksrometorfanbromid 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

3 godine

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

12 filmom obloženih tableta u blisteru (Al folija, PVC/PVDC folija), 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: 28.01.2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.10.2025.