

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Daleron COLD 3
325 mg/30 mg/15 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 325 mg paracetamolu, 30 mg pseudoefedrínium-chloridu a 15 mg dextrometorfánium-bromidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Svetlozelené, podlhovasté a bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daleron COLD 3 je určený dospelým pacientom na symptomatickú liečbu horúčkových vírusových ochorení, akútnych i chronických ochorení respiračného traktu sprevádzaných suchým, dráždivým alebo záchvatovým kašľom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci starší ako 15 rokov

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich starších ako 15 rokov sú 1 – 2 tablety, najviac 3-krát denne. Časový interval medzi dávkami má byť aspoň 4 hodiny.

Maximálna denná dávka pre dospelých a dospievajúcich starších ako 15 rokov je 6 tabliet.

Pediatrická populácia

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 15 rokov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Liek je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažná porucha funkcie pečene, akútna hepatitída
- závažné akútne alebo chronické ochorenie obličiek/zlyhanie obličiek
- závažná hypertenzia alebo nekontrolovaná hypertenzia
- závažné srdcovo-cievne ochorenie (angína pectoris)
- pri vrodenej nedostatočnosti enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy

- tehotenstvo a dojčenie
- alkoholizmus
- epilepsia.

Liek sa nesmie užívať súbežne s inhibítormi MAO, ani 14 dní po ich vysadení. Liek sa nesmie užívať súbežne so sympatomimetikami a barbiturátmi.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene majú byť v priebehu liečby starostlivo monitorovaní (vrátane kontroly pečeneových testov). U pacientov so zníženou funkciou obličiek má byť dávka redukovaná.

Opatrnosť je potrebná pri ochorení štítnej žľazy, pri kardiovaskulárnych ochoreniach, hypertrofii prostaty, glaukóme, astme, peptickom vrede a pri pyloroduodenálnej obštrukcii.

Opatrnosť je potrebná u pacientov súbežne užívajúcich tricyklické antidepresíva, niektoré SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, Selective serotonin re-uptake inhibitor) (fluoxetín, paroxetín) a lieky s tlmivým účinkom na CNS.

Závažné kožné reakcie

Pri užívaní liekov s obsahom pseudoefedrínu sa môžu vyskytnúť závažné kožné reakcie, ako je akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Táto akútna pustulózná erupcia sa môže vyskytnúť počas prvých 2 dní terapie s horúčkou a veľkým počtom malých, predovšetkým nefolikulárnych pustúl objavujúcich sa na rozšírenom edematóznom erytème a predovšetkým lokalizovaných na kožných záhyboch, trupe a horných končatinách. Pacient musí byť dôkladne monitorovaný. Ak sa objavia prejavy a príznaky ako sú zvýšená telesná teplota, erytém alebo veľké množstvo malých pustúl, podávanie Daleronu COLD 3 sa musí ukončiť a musia byť prijaté náležité opatrenia.

Ischemická kolitída

V súvislosti s užívaním pseudoefedrínu bolo hlásených niekoľko prípadov ischemickej kolitídy. Ak sa vyskytne náhla abdominálna bolesť, rektálne krvácanie alebo iné príznaky ischemickej kolitídy, užívanie pseudoefedrínu sa má prerušiť a je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Ischemická očná neuropatia

Pri pseudoefedríne boli hlásené prípady ischemickej očnej neuropatie. V prípade náhlej straty zraku alebo zníženej zrakovej ostrosti, ako napríklad skotóm, sa má pseudoefedrín vysadiť.

Boli hlásené prípady zneužívania a závislosti od dextrometorfánu. Opatrnosť sa odporúča predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých, ako aj u pacientov so zneužívaním drog alebo psychoaktívnych látok v anamnéze.

Dextrometorfán je metabolizovaný pečeneovým cytochrómom P450 2D6. Aktivita tohto enzýmu je daná geneticky. Približne 10 % celkovej populácie slabo metabolizuje CYP2D6. U osôb slabo metabolizujúcich CYP2D6 a pacientov súčasne užívajúcich inhibítory CYP2D6 môže dochádzať k zvýšeným a/alebo predĺženým účinkom dextrometorfánu. Preto by sa u pacientov pomaly metabolizujúcich CYP2D6 alebo užívajúcich inhibítory CYP2D6 mala zvýšiť pozornosť (pozri aj časť 4.5).

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli dlhodobo liečení paracetamolom v terapeutickej dávke alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom

a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutamovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Sérotonínový syndróm

Sérotonergné účinky vrátane rozvoja potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu boli hlásené v prípade súbežného podávania dextrometorfánu so sérotonergnými látkami, ako sú SSRI, lieky zhoršujúce metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy (MAO)) a inhibítory CYP2D6.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečbu Daleronom COLD 3 je potrebné prerušiť.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) a syndróm reverzibilnej cerebrálnej vazokonstrikcie (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)

V súvislosti s použitím liekov obsahujúcich pseudoefedrín boli hlásené prípady PRES a RCVS (pozri časť 4.8). Riziko je zvýšené u pacientov so závažnou alebo nekontrolovanou hypertenziou, alebo so závažným alebo akútnym ochorením obličiek/zlyhaním obličiek (pozri časť 4.3).

Je potrebné ukončiť užívanie pseudoefedrínu a ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak sa vyskytnú nasledujúce príznaky: náhla silná bolesť hlavy alebo náhla explozívna bolesť hlavy (tzv. *thunderclap headache*), nauzea, vracanie, zmätenosť, záchvaty a/alebo poruchy videnia. Väčšina hlásených prípadov PRES a RCVS odznela po ukončení užívania lieku a vhodnej liečbe.

Užívanie lieku u detí mladších ako 15 rokov sa neodporúča.

Daleron COLD 3 sa nemá užívať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol.

Pacienti, ktorí užívajú liek Daleron COLD 3 nesmú požívať alkoholické nápoje.

Opatrnosť je potrebná u oslabených pacientov.

Niektoré z degradačných a transformačných produktov metabolizmu pseudoefedrínium-chloridu sú na zozname dopingových látok, preto sa treba vyvarovať použitiu Daleronu COLD 3 u aktívnych športovcov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Paracetamol

- Pri dlhodobom pravidelnom užívaní môže zosilniť účinky warfarínu a zvyšovať riziko krvácania.
- Pri súbežnom užívaní cholestyramínu môže dôjsť ku zníženiu absorpcie paracetamolu, čo sa prejaví zníženým účinkom paracetamolu.
- Metoklopramid a domperidón zvyšujú absorpciu paracetamolu.
- Súbežné užívanie nesteroidových protizápalových liečiv zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek.
- Pri súbežnom užívaní látok, ktoré spôsobujú indukciu pečenných enzýmov, ako sú antiepileptiká, barbituráty a rifampicín sa môže zvyšovať pravdepodobnosť toxických účinkov z dôvodu vzniku toxického N-acetyl-p-benzochinonimínu.
- Salicylamid predlžuje dobu vylučovania paracetamolu, čo má za následok hromadenie účinnej látky a zvýšenú tvorbu toxických metabolitov paracetamolu.
- Súbežné užívanie paracetamolu a etanolu môže zvyšovať hepatotoxicitu paracetamolu.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Pseudoefedrínium-chlorid

- Liek sa nesmie užívať súbežne s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) a ešte 2 týždne po skončení liečby inhibítormi MAO. Súbežné užívanie môže spôsobiť hypertenznú krízu, bolesti hlavy, hyperpyrexiiu a závažnú srdcovú arytmiu.

- Pri súbežnom užívaní pseudoefedrínium-chloridu a metyldopy môže dôjsť k poruchám regulácie krvného tlaku s možným vznikom hypertenznej krízy.
- Pri súbežnom podávaní pseudoefedrínium-chloridu a látok, ktoré alkalizujú moč, napríklad hydrogenuhličitanu sodného, sa vylučovanie pseudoefedrínium-chloridu zreteľne predlžuje.

Dextrometorfánium-bromid

- Dextrometorfánium-bromid sa nesmie užívať súbežne s inhibítormi MAO a ešte 2 týždne po podávaní inhibítorov MAO. Súbežné podávanie týchto liekov môže spôsobiť sérotonínový syndróm (nevoľnosť, vracanie, hypertenziu, svalové kŕče, tras, hyperpyrexia, mentálne zmeny, zastavenie srdca). Pri súbežnom užívaní inhibítorov MAO a dextrometorfánium-bromidu môže dôjsť k zmene spätného vychytávania katecholamínov a ich metabolizmu rovnako tak, ako ku akumulácii sérotonínu v centrálnej nervovej sústave.
- Súbežné užívanie fluoxetínu zvyšuje toxicitu dextrometorfánium-bromidu (nevoľnosť, vracanie, poruchy videnia, halucinácie) alebo riziko vzniku sérotonínového syndrómu. Fluoxetín inhibuje cytochróm P450IID6 (CYP2D6), izoenzým, ktorý katalyzuje metabolizmus dextrometorfánium-bromidu. Súbežné užívanie týchto dvoch liekov vedie ku kompetitívnej inhibícii metabolizmu oboch aktívnych látok a ku vzostupu koncentrácie oboch látok v sére, čo má za následok ich zvýšenú toxicitu.
- Súbežné užívanie haloperidolu (neuroleptikum, dopamínový antagonist) zvyšuje toxicitu dextrometorfánium-bromidu. Haloperidol je inhibítorom cytochrómu P450IID6, ktorý katalyzuje metabolizmus dextrometorfánium-bromidu. Pri súbežnom užívaní týchto liekov je metabolizmus inhibovaný a zvyšuje sa koncentrácia dextrometorfánium-bromidu v krvnom sére.
- Dextrometorfán je metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a má rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu). Súčasné užívanie potenciálnych inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na hodnoty niekoľkonásobne vyššie, ako je normálne. To u pacienta zvýši riziko výskytu toxických účinkov dextrometorfánu (podráždenie, zmätenosť, tras, nespavosť, hnačka a respiračná depresia) a rozvoja serotonínového syndrómu. Potenciálne inhibítory enzýmu CYP2D6 zahŕňajú fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín. Pri súčasnom užívaní s chinidínom sa koncentrácie dextrometorfánu v plazme zvýšili až 20-násobne, čo zvýšilo nežiaduce účinky lieku na CNS. Amiodarón, flekainid a propafenón, sertralín, bupropión, metadón, cinakalcet, haloperidol, perfenazín aj tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je potrebné súčasné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu, pacient sa musí sledovať a môže byť nutné znížiť dávkovanie dextrometorfánu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo a dojčenie

Riziko spojené s užívaním lieku v priebehu gravidity a laktácie sa nedá vylúčiť, a preto sa užívanie Daleronu COLD 3 v priebehu gravidity a dojčenia neodporúča.

Paracetamol

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu in utero poskytujú nepresvedčivé výsledky.

Pseudoefedrínium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka a môže spôsobiť nepokoj a insomniu dojčeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daleron COLD 3 má mierny až veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri užívaní odporúčaných dávok sa nežiaduce účinky vyskytujú zriedka a s miernym klinickým priebehom. Môže sa vyskytnúť nevoľnosť a kožné reakcie z precitlivenosti (začervenanie, urtikária,

pruritus), sucho v ústach, vzrušenie, nepokoj, ospalosť, závrat a bolesti hlavy. Celkom výnimočne bronchospazmus. Zriedkavo sa vyskytuje hypertenzia a arytmia. Len celkom ojedinele sa vyskytujú poruchy krvotvorby - trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, neutropenia, agranulocytóza, hemolytická anémia a žltáčka.

S frekvenciou výskytu neznáme sa môžu objaviť syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) (pozri časť 4.4), syndróm reverzibilnej cerebrálnej vazokonstrikcie (RCVS) (pozri časť 4.4), metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou, závažné kožné reakcie, vrátane akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), ischemická kolitída a ischemická očná neuropatia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Paracetamol

Príznaky

Dávky podstatne vyššie ako odporúčané (> 7,5 g paracetamolu u dospelých) môžu spôsobovať závažné zlyhanie pečene a obličiek. U detí sú známky akútneho predávkovania zreteľné pri dávkach prekračujúcich 150 mg/kg telesnej hmotnosti. Známky akútneho predávkovania v priebehu prvých 24 hodín sa prejavujú ako nevoľnosť, vracanie, zvýšené potenie a bolesti brucha. Bolesť v bruchu môže byť prvým príznakom poruchy funkcie pečene a vzniká za 1 – 2 dni. Môže sa vyvinúť zlyhanie pečene, encefalopatia, kóma až smrť. Známky zlyhania obličiek sa objavujú najskeôr 2 až 4 dni po predávkovaní.

Liečba

Liečba je symptomatická. Špecifickým antidotom je N-acetylcysteín, ktorý by sa mal podať v priebehu prvých 12 hodín po predávkovaní.

Liečba predávkovania: je nutná hospitalizácia pacienta. Ak bol paracetamol užitý pred menej ako 4 hodinami je vhodné vyvolať vracanie, výplach žalúdka a podať metionín (2,5 g p.o.). Špecifickým antidotom je N-acetylcysteín, ktorý by sa mal podať v priebehu prvých 12 hodín po predávkovaní. Podáva sa dospelým a deťom i.v. v 5 % glukóze v úvodnej dávke 150 mg/kg telesnej hmotnosti počas 15 minút. Potom 50 mg/kg v infúzii 5 % glukózy počas 4 hodín a potom 100 mg/kg do 16 resp. 20 hodín od začiatku liečby. Je ho možné podať aj p.o. do 10 hodín od užitia toxickej dávky paracetamolu v dávke 70 – 140 mg/kg 3 razy denne. U veľmi ťažkých otráv je možná hemodialýza alebo hemoperfúzia.

Pseudoefedrínium-chlorid

Príznaky

Príznaky predávkovania sú vzrušenie, podráždenosť, tras, halucinácie, kŕče, hypertenzia, srdcová arytmia, nevoľnosť a vracanie. Príznaky sa obvykle prejavujú 4 až 8 hodín po predávkovaní. Sú prechodné a liečba obvykle nie je nutná.

Liečba

Liečbou je vyprázdenie žalúdka, ktoré je treba previesť najneskeôr v priebehu prvých 4 hodín po predávkovaní. Aktívne uhlie je účinné, pokiaľ sa podá do 1 hodiny po predávkovaní. Pokiaľ nie sú poškodené obličkové funkcie, môže podpora diurézy napomôcť pri vylučovaní liečivej látky. Ak sa

objavia príznaky srdcovej toxicity, môže sa podať intravenózne propranolol, pri delíriu a krčoch sa podáva diazepam.

Dextrometorfánium-bromid

Príznaky a prejavy

Predávkovanie dextrometorfánom môže byť spojené s nevoľnosťou, vracaním, dystóniou, agitáciou, zmätenosťou, somnolenciou, stuporom, nystagmom, kardiotoxicitou (tachykardia, abnormálne EKG vrátane predĺženia intervalu QTc), ataxiou, toxickou psychózou so zrakovými halucináciami, hyperexcitabilitou.

V prípade *nadmerného predávkovania* (extrémne vysoké dávky) sa môžu pozorovať nasledujúce príznaky: kóma, útlm dýchania, kŕče.

Príznaky akútneho predávkovania sú nauzea, vracanie, somnolencia, závrat, podráždenosť, vizuálne poruchy, retencia moču, zmeny svalových reflexov, respiračné ťažkosti, toxická psychóza (eufória, halucinácie, dezorientácia).

Liečba

Pokiaľ dávky prekročia 10 mg/kg telesnej hmotnosti, je treba urobiť výplach žalúdka.

Asymptomatickým pacientom, ktorí užili nadmerné dávky dextrometorfánu počas predchádzajúcej hodiny, sa môže podať aktívne uhlie.

V prípade pacientov, ktorí užili dextrometorfán a majú útlm (sedáciu) alebo sú v kóme, možno zvážiť podanie naloxónu v obvyklých dávkach na liečbu predávkovania opioidmi. Pri záchvatoch sa môžu použiť benzodiazepíny a pri hypertermii, v dôsledku sérotonínového syndrómu benzodiazepíny a externé ochladzovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BE51

Daleron COLD 3 filmom obalené tablety sú kombináciou analgetika a antipyretika paracetamolu, perorálneho dekonjestíva dextrometorfánium-bromidu a sympatomimetika pseudoefedrínium-chloridu.

Mechanizmus účinku *paracetamolu* nebol dosiaľ úplne objasnený. Analgetický účinok pravdepodobne vyplýva z inhibície enzýmu cyklooxygenázy a syntézy prostaglandínov v centrálnej nervovej sústave. Paracetamol nemá takmer žiadny účinok na syntézu prostaglandínov v miestach zápalu, a preto má iba nepatrný protizápalový účinok. V porovnaní s nesteroidovými antiflogistikami spôsobuje paracetamol menej nežiaducich gastrointestinálnych účinkov, pretože slabo ovplyvňuje syntézu prostaglandínov v periférnych tkanivách.

Antipyretický účinok paracetamolu vyplýva z jeho priameho pôsobenia na centrum regulácie telesnej teploty v hypotalame. Paracetamol zvyšuje výdaj tepla vazodilatáciou periférnych ciev a podporou krvného obehu a potenia.

Pseudoefedrínium-chlorid je sympatomimetický amín s priamym i nepriamym účinkom na adrenergne receptory. Pôsobí ako agonista β -adrenergných receptorov v srdci a v hladkom svalstve priedušiek a periférnych α -adrenergných receptorov; nepriamo pôsobí na uvoľňovanie neurotransmiterov (noradrenalín) z adrenergných neurónov.

Dekongescenčný účinok pseudoefedrínium-chloridu je výsledkom priameho agonistického účinku na α -adrenergne receptory ciev hladkých svalov v mukóze dýchacích ciest. Následkom konstriktie rozšírených arteriol sa znižuje prietok krvi v nasofaryngeálnej sliznici, čím sa znižuje hromadenie a sekrécia v nose.

V porovnaní s efedrínom stimuluje pseudoefedrínium-chlorid β -adrenergne receptory v nižšej miere. Pseudoefedrínium-chlorid má mierny stimulačný účinok na centrálnu nervovú sústavu. Pri užívaní v terapeutických dávkach prakticky nezvyšuje krvný tlak.

Dextrometorfánium-bromid je D-isomér kodeínového analógu levorfanolu. Pôsobí centrálna na centrum kašľa zvýšením prahu reflexu kašľa, a tak zmierňuje suchý kašeľ spojený s dráždením v hrdle pri bežných chorobách z nachladnutia. Účinok je podobný účinku kodeínu, avšak bez významného analgetického účinku. *Dextrometorfánium-bromid* neinhibuje dýchacie centrum ani nespôsobuje závislosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa paracetamol rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálna koncentrácia v krvnej plazme je dosiahnutá v priebehu 15 až 90 minút po podaní, v závislosti od liekovej formy. Jeho biologická dostupnosť je zhruba 80 %.

Distribúcia

Paracetamol sa rýchlo a relatívne rovnomerne distribuuje v celom organizme. Jeho distribučný objem je 0,8 až 1,36 l/kg. Malý podiel sa viaže na sérové bielkoviny (zhruba 10 %) okrem prípadov predávkovania (20 % až 50 % liečiva).

Biotransformácia

Paracetamol sa metabolizuje predovšetkým v pečeni a veľmi malý podiel v gastrointestinálnom trakte a obličkách. Jeho hlavná metabolická cesta je tvorba konjugátov s kyselinou glukurónovou a kyselinou sírovou. Pri podaní v obvyklých dávkach sa paracetamol metabolizuje na sulfáty a glukuronidy, zatiaľ čo malý podiel liečiva sa transformuje na N-acetyl-p-benzochinonimín, vysoko reaktívny metabolit, ktorý je toxický pre pečenné bunky. Obvykle sa rýchlo viaže na bunkovú zložku glutatiónu a vylučuje sa obličkami vo forme konjugátov. Po podaní nadmerných dávok paracetamolu sa vytvárajú veľké množstvá benzochinonimínu. Po vyčerpaní zásob glutatiónu v organizme sa toxické metabolity viažu na vitálne zložky bunky a spôsobujú akútnu nekrózu pečene.

Biologický polčas sa pohybuje v rozmedzí 1,5 až 3 hodiny (stredný biologický polčas je 2,3 hodiny). U starších osôb je stredný biologický polčas rovnaký (2,17 hodiny), takže nie je nevyhnutná úprava dávkovania. Pri stabilizovanom chronickom ochorení pečene je podávanie paracetamolu v terapeutických dávkach bezpečné. U pacientov s pečenným zlyhaním niektorí autori odporúčajú predĺženie intervalov medzi dávkami.

Eliminácia

Malý podiel liečiva v nezmenenej forme (2 – 5 %) sa vylučuje obličkami; metabolity sa vylučujú predovšetkým močom vo forme glukuronidov (55 – 60 %) a sulfátov (30 – 35 %). Veľmi malé množstvo sa vylučuje žľou. Zhruba 90 % paracetamolu sa vylučuje v priebehu 24 hodín.

Pseudoefedrínium-chlorid

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa *pseudoefedrínium-chlorid* rýchlo a ľahko absorbuje z gastrointestinálneho traktu (> 95 %). Dekongescenčný účinok nastáva po 15 až 30 minútach, maximálny účinok po 30 až 60 minútach po podaní v závislosti na liekovej forme.

Distribúcia

Distribučný objem je 2,4 až 2,6 l/kg.

Biotransformácia

Pseudoefedrínium-chlorid sa neúplne metabolizuje v pečeni prostredníctvom N-demetylácie.

Eliminácia

V priebehu 24 hodín sa 70 až 90 % dávky vylučuje v nezmenenej forme močom, zvyšok sa vylučuje vo forme metabolitov. Podiel 1 až 6 % liečiva sa vylučuje vo forme aktívneho metabolitu

norpseudoefedrínu, ktorý stimuluje nervový systém. Biologický polčas závisí od pH moču. Pri pH 5,5 až 6 je biologický polčas 9 až 16 hodín, v alkalizovanom moči sa môže predĺžiť na 50 hodín, zatiaľ čo vo veľmi kyslom moči môže byť 1,5 hodiny.

Pseudoefedrínium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka; koncentrácie v materskom mlieku sú dvojnásobné až trojnásobné v porovnaní s koncentráciou v krvnej plazme.

Keďže sa pseudoefedrínium-chlorid a jeho metabolity primárne vylučujú obličkami, je u pacientov s renálnym zlyhaním nevyhnutná úprava dávkovania.

Dextrometorfánium-bromid

Absorpcia a distribúcia

Dextrometorfánium-bromid sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Nástup účinku nastáva už v priebehu 15 až 30 minút; maximálna koncentrácia v krvnom sére je dosiahnutá po 2,5 hodinách. Po jednorazovom perorálnom podaní účinok pretrváva 5 až 6 hodín.

Biotransformácia

Dextrometorfán podstupuje po perorálnom podaní rýchly a rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu) v pečeni. Dextrometorfánium-bromid je metabolizovaný v pečeni oxidatívnou O- a N-demetyláciou a potom je konjugovaný s kyselinou glukurónovou a kyselinou sírovou. U ľudských dobrovoľníkov je hlavným faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu geneticky kontrolovaná O-demetylácia (CYD2D6). Vyzerá to tak, že pri tomto oxidačnom procese existujú rôzne fenotypy, čo vedie k veľkým rozdielom vo farmakokinetike medzi jedincami. V moči bol identifikovaný nezmetylovaný dextrometorfán spolu s tromi demetylovanými dextrometorfánovými metabolitmi morfinanového typu (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan) vo forme konjugovaných produktov. Dextrometorfán, ktorý má tiež protikašľový účinok, je hlavným metabolitom. U niektorých jedincov metabolizmus postupuje pomalšie a nezmenený dextrometorfán dominuje v krvi aj v moči. Zhruba 10 % osôb v rámci európskej populácie liek zle metabolizuje, takže u týchto osôb môže byť jeho sérová hladina značne vyššia s výsledným vyšším rizikom toxických účinkov.

Eliminácia

V priebehu 24 hodín po perorálnom podaní sa viac než 85 % dávky vylučuje močom vo forme voľných, či konjugovaných metabolitov spolu s malým množstvom látky v nezmenenej forme. Polčas eliminácie dextrometorfánium-bromidu je 1,4 až 3,9 hodín a dextrometorfánu 3,4 až 5,6 hodín.

Vzhľadom na to, že sa základný aktívny metabolit dextrometorfán vylučuje obličkami, u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je treba upraviť dávkovanie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U myši je LD₅₀ paracetamolu po perorálnom podaní 295 mg/kg až 1 212 mg/kg a u potkanov prevyšuje 4 g/kg. Približná LD₅₀ paracetamolu po intravenóznom podaní u psov bola 826 mg/kg, zatiaľ čo LD₅₀ po perorálnom podaní bola 2 404 mg/kg. Dlhodobé podávanie vysokých dávok paracetamolu (1 – 7 g/kg telesnej hmotnosti/deň) u laboratórnych zvierat spôsobovalo poškodenie pečene a obličiek. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity. Avšak, žiadne karcinogénne a mutagénne účinky neboli pozorované.

Pseudoefedrínium-chlorid je pre laboratórne zvieratá mierne toxický. Hodnoty LD₅₀ po perorálnom podaní u myši boli 371 mg/kg, zatiaľ čo parenterálne dávky 75 mg/kg u králikov, 371 mg/kg u potkanov a 400 mg/kg u myši nespôsobili žiadne úmrtia. Liečivo znižuje hmotnostné prírastky a spotrebu krmiva u gravidných potkanov a nevyvoláva teratogénny účinok na plody (znižuje telesný prírastok, ovplyvňuje osifikáciu). Podľa údajov NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) a OSHA (Occupational Safety and Health Agency) nie je pseudoefedrínium-chlorid karcinogénny. V dostupnej literatúre nie sú žiadne údaje o toxicite a mutagenite po opakovaných dávkach.

LD₅₀ po perorálnom a subkutánnom podaní *dextrometorfánium-bromidu* laboratórnym zvieratám je v rozmedzí od 125 do 423 mg/kg, čo svedčí o miernej toxicite danej látky. Po intravenóznom podaní boli hodnoty LD₅₀ nižšie než 30 mg/kg. Vysoké dávky dextrometorfánium-bromidu majú

neuroprotektívne a neurotoxické účinky (celkové zníženie aktivity, konvulzia, respiračná depresia), zatiaľ čo 50 % účinnej dávky nespôsobuje žiadne zmeny správania. Táto látka má centrálny účinok v medulla oblongata, zvýšením prahu reflexu kašľa. V dostupnej literatúre nie sú žiadne údaje o toxicite, o vplyve na reprodukciu a o mutagénnych účinkoch po opakovaných dávkach. Podľa údajov NTP, IARC a OSHA nie je dextrometorfánium-bromid karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E 551)
predželatinovaný škrob
mastenec (E 553b)
kukuričný škrob
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal tablety

hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
chinolínová žltá (E 104)
indigotín (E 132)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (Al/bezfarebný priehľadný PVC/PVDC), písomná informácia pre používateľa, škatuľka.

Obsah balenia: 10, 12 alebo 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0034/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. februára 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. októbra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).