

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Daleron COLD3 - Далерон КОЛДЗ филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 325 mg парацетамол, 30 mg псеудоефедрин хидрохлорид и 15 mg декстрометорфан хидробромид.

Екципиенси:

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Таблетите се со светло зелена боја, овални и биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Далерон КОЛДЗ ги ублажува знаците и симптомите на настинка и грип:

- Ги ублажува благите до умерени болки (главоболка, миалгија и артралгија, болка во грлото).
- Ја намалува покачената телесна температура.
- Го намалува исцедокот од носот и го олеснува дишењето при назална конгестија.
- Ја ублажува надрозувачката кашлица.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и деца над 12 годишна возраст

Вообичаена доза кај возрасни и деца над 12 години е 2 таблети. Дозата може да се повтори до 4 пати дневно. Интервалот помеѓу дозите треба да биде најмалку 4 часа. Максимална дневна доза на парацетамол е 4 g.

Препорачаните дози не треба да се надминуваат.

Педијатриска популација

Лекот е контраиндициран за деца до 12 годишна возраст (погледнете во точка 4.3).

Пациенти со ренална инсуфициенција

Лекот треба да се дава со претпазливост кај пациенти со ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.4).

Лекот е контраиндициран кај пациенти со тешки ренални нарушувања (погледнете во точка 4.3).

Пациенти со хепатални нарушувања

Лекот треба да се дава со претпазливост кај пациенти со хепатална дисфункција (погледнете во точка 4.4).



Лекот е контраиндициран кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точка 4.3).

Постари пациенти

Потребна е претпазливост кај постари пациенти.

Начин на администрација

Перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Тешка форма на хипертензија или неконтролирана хипертензија.

Тешка коронарна артериска болест (ангина пекторис).

Тешко акутно или хронично заболување на бубрезите/ренална слабост.

Истовремена употреба со моноамино оксидаза (MAO) инхибитори.

Истовремена употреба со други лекови кои содржат парацетамол.

Пациенти со тешко нарушување на црниот дроб или бубрезите.

Деца до 12 годишна возраст.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пациентите со блага или умерена хепатална или ренална инсуфициенција, треба да бидат под лекарски надзор додека го земаат овој лек.

Овој лек не се препорачува кај пациенти со срцева болест, хипертензија, тироидна болест, дијабетес мелитус или пак кај пациенти со проблеми при уринирање поради хиперплазија на простатата, освен доколку не се поинаку советувани од страна на лекарот.

Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES) и Синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција (RCVS)

Пријавени се случаи на PRES и RCVS при употреба на производи кои содржат псеудоефедрин (погледнете во точка 4.8). Ризикот се зголемува кај пациенти со висока или неконтролирана хипертензија, или со сериозно акутно или хронично заболување на бубрезите/ренална слабост (погледнете во точка 4.3).

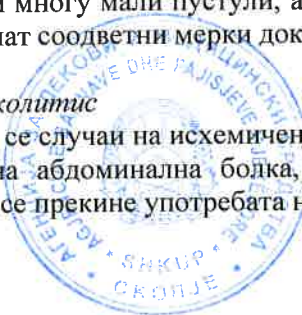
Потребно е да се прекине терапијата со псеудоефедрин и веднаш да се побара совет од лекар доколку се појават следните симптоми: ненадејна силна главоболка или прекумерно силна главоболка, гадење, повраќање, збунетост, напади и/или визуелно нарушување. Најчесто пријавените случаи на PRES и RCVS се вратија во првобитна состојба по прекин на терапијата и соодветно лекување.

Тешки кожни реакции

Тешки кожни реакции, како акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), можат да настанат со употреба на лекови кои содржат псеудоефедрин. Оваа акутна пустулозна ерупција може да се појави во првите 2 дена од терапијата, со треска и бројни мали, претежно нефоликуларни пустули кои се издигнуваат на широко распространета едематозна еритема и претежно се локализирани на кожните набори, трупот и горните екстремитети. Пациентите треба внимателно да се следат. Доколку се забележат знаци и симптоми како пирексија, еритема или многу мали пустули, администрацијата на Далерон КОЛДЗ треба да се прекине и да се преземат соодветни мерки доколку се потребни.

Ишемичен колитис

Забележани се случаи на ишемичен колитис со употреба на псеудоефедрин. Во случај на појава на ненадејна абдоминална болка, ректално крварење или други симптоми на ишемичен колитис, да се прекине употребата на псеудоефедрин и да се побара медицинска помош.



Пријавени се случаи на злоупотреба и зависност од декстрометорфан. Се препорачува особена претпазливост кај адолесценти и млади, како и за пациенти со историја на злоупотреба на дрога и психоактивни супстанции.

Декстрометорфан се метаболизира преку хепаталниот цитохром P450 2D6. Активноста на овој ензим е генетски детерминирана. Приближно 10% од општата популација се слаби метаболизатори на CYP2D6. Слабите метаболизатори и пациенти кои истовремено употребуваат CYP2D6 инхибитори може да доживеат зголемени и/или пролонгирани дејства на декстрометорфанот. Потребна е претпазливост кај пациенти кои се спори метаболизатори на CYP2D6 или употребуваат CYP2D6 инхибитори (погледнете во точка 4.5).

Потребна е претпазливост доколку парацетамол се администрира заедно со флуфлоксацин како резултат на зголемен ризик за метаболна ацидоза со висок ањонски јаз (HAGMA), особено кај пациенти со сериозно ренално нарушување, сепса, неухранетост и други извори на недостаток на глутатион (на пример хроничен алкохолизам), исто така и кај оние кои употребуваат максимални дневни дози на парацетамол. Препорачливо е блиско следење, вклучително мерење на 5-оксопролин во урината.

Серотонински синдром

При истовремена употреба на декстрометорфан и серотонергични супстанции, како што се селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI), лековите кои го нарушуваат метаболизмот на серотонин (вклучувајќи моноамино оксидаза инхибитори (MAOI) и инхибитори на CYP2D6, забележана е појава на серотонергични ефекти, вклучувајќи и потенцијално живото-загрозувачки серотонински синдром.

Серотонински синдром може да вклучува промени во менталната состојба, автономна нестабилност, невромускулни неправилности и/или гастроинтестинални симптоми.

Доколку постои сомнеж за серотонински синдром, терапијата со Далерон КОЛДЗ треба да се прекине.

Ишемична оптичка неуропатија

Случаи на ишемична оптичка неуропатија се пријавени со употреба на псеудоефедрин. Треба да се прекине употребата на псеудоефедрин доколку ненадејно се појави губење на видот или намалена визуелна острина како што е скотом.

Пациентот не треба да го зема Далерон КОЛДЗ подолго од потребното. Доколку симптомите и знаците на болеста траат подолго од 5 дена, лекарот треба да одлучи дали ќе се продолжи со натамошна употреба на овој лек.

Овој лек треба да се дава со претпазливост кај исцрпени и изнемоштени пациенти, како и кај алкохоличари.

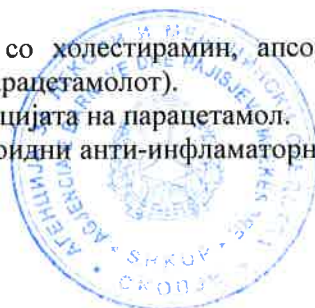
Влијание на лекот врз лабораториски испитувања

Далерон КОЛДЗ може да има влијание врз резултатите од допинг тестовите кај спортисти.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Парацетамол

- При долготрајна и редовна употреба, парацетамолот го потенцира дејството на варфарин и го зголемува ризикот за хеморагија.
- Доколку парацетамолот се користи истовремено со холестирамин, апсорпцијата на парацетамол се намалува (намалено е дејството на парацетамолот).
- Метоклопрамид и домперидон ја зголемуваат апсорпцијата на парацетамол.
- При истовремена употреба на парацетамол и нестероидни анти-инфламаторни лекови, се зголемува ризикот за ренални нарушувања.



- При истовремена терапија со парацетамол и хлорамфеникол, може да се продолжи животот на хлорамфеникол (до 5 пати).
- Веројатноста за појава на токсични ефекти може да се зголеми при истовремена употреба на лекови, како што се антиепилептици, барбитурати и рифампицин, затоа што тие предизвикуваат индукција на ензимите во црниот дроб.
- Салициламид го продолжува времето потребно за екскреција на парацетамолот, што води до акумулирање на активната супстанција и зголемено создавање на токсични метаболити.
- Истовременото земање на парацетамол и етанол може да ја зголеми хепатотоксичноста на парацетамолот.
- Потребна е претпазливост кога парацетамол се употребува истовремено со флуоксацин затоа што истовремено земање е асоцирано метаболна ацидоза со висок анјонски јаз, особено кај пациенти со ризик фактори (погледнете во точка 4.4).

Псеудоефедрин

- Лекот не треба да се употребува истовремено со моноамино оксидаза (МАО) инхибитори, како и две недели по терапијата со МАО инхибитори. Истовремената употреба може да предизвика тешки хипертензивни кризи, главоболка, хиперпирексија и тешки срцеви аритмии. Како симпатомиметик, псеудоефедрин индиректно го стимулира ослободувањето на норепинефрин, додека МАО инхибиторите истовремено ја зголемуваат количината на норепинефрин во адренергичните неврони преку инхибирање на разградувањето на катехоламините. Истовремената употреба многу го зголемува достапното количество на норепинефрин и ја потенцира активноста на симпатичкиот нервен систем.
- Истовремената употреба на псеудоефедрин и метилдопа може да доведе до нарушувања на регулацијата на крвниот притисок и да резултира со хипертензивни кризи.
- Истовремената употреба на дихидроерготамин и псеудоефедрин може да доведе до значајно зголемување на крвниот притисок.
- Истовремената употреба на псеудоефедрин и супстанции кои ја алкализират урината (на пр. натриум хидроген карбонат) значително ја забавува екскрецијата на псеудоефедрин.

Декстрометорфан

- Овој лек не треба да се зема истовремено со моноамино оксидаза (МАО) инхибитори, како и две недели по терапијата со МАО инхибитори. Истовремената употреба може да предизвика серотонински синдром (гадење, повраќање, хипертензија, грчеви во мускулите, тремор, хиперпирексија, ментални нарушувања, кардијален арест). Истовремената употреба на МАО инхибитори и декстрометорфан резултира со промена во повторното превземање и метаболизмот на катехоламините, како и акумулација на серотонин во централниот нервен систем.
- Истовремената употреба на декстрометорфан и флуоксетин (антидепресив, инхибитор на повторното превземање на серотонин во церебралните неврони) ја зголемува токсичноста на декстрометорфанот (гадење, повраќање, нарушувања на видот, халуцинации) или ризикот за појава на серотонински синдром. Флуоксетин го инхибира цитохром P450IID6 (CYP2D6), изоензим кој го катализира метаболизмот на декстрометорфан. Истовремената употреба на овие два лека резултира со компетитивна инхибиција на метаболизмот на двете активни супстанции и со зголемување на нивното ниво во серумот, што значи и зголемување на нивната токсичност.
- Истовремената употреба на декстрометорфан и халоперидол (неврелептик, антагонист на допамин), ја зголемува токсичноста на декстрометорфанот. Халоперидол е инхибитор на цитохром P450IID6 кој го катализира метаболизмот на декстрометорфан. При истовремена употреба на овие лекови, се инхибира метаболизмот на декстрометорфан и се зголемува неговото количество во серумот.
- Декстрометорфан се метаболизира преку CYP2D6 и има екстензивен метаболизам од прв премин. Истовремена употреба на потентни CYP2D6 инхибитори на ензими може да ги зголеми концентрациите на декстрометорфан во телото до нивоа неколку пати поголеми од нормалните вредности. Ова го зголемува ризикот за пациентот за токсични дејства на

декстрометорфан (агитација, конфузија, тремор, инсомниа, дијареа и респираторна депресија) и развој на серотонински синдром. Потентни CYP2D6 инхибитори на ензими вклучуваат флуоксетин, пароксетин, кинидин и тербинафин. При истовремена употреба со кинидин, концентрациите во плазмата на декстрометорфан се зголемени до 20-пати, што ги зголемува несаканите дејства врз ЦНС од овој лек. Амидарон, флекаинид и пропафенон, сертралин, бупропион, метадон, цинакалцет, халоперидл, перфеназин и тиоридазин исто така имаат слични дејства врз метаболизмот на декстрометорфан. Доколку истовремена употреба на CYP2D6 инхибитори и декстрометорфан е неопходна, пациентот треба да се следи и дозата на декстрометорфан може да има потреба да се намали.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Предклиничките студии кај животни не покажаа појава на несакани дејства врз бременоста или развојот на фетусот. Резултатите од епидемиолошките студии за невролошкиот развој кај деца кои се изложени на парацетамол *in utero* се неубедливи. И покрај тоа, ризикот не може целосно да се исклучи, па затоа не се препорачува употреба на овој лек за време на бременост и доење.

Доење

Псеудоефедрилот се излачува во мајчиното млеко и може да предизвика немир и несоница кај доенчето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Далерон КОЛДЗ може да има благо или умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се појават за време на третманот со Далерон КОЛДЗ се класифицирани во следниве групи, според редоследот на честотата на случување:

- Многу чести: >1/10,
- Чести: >1/100, <1/10,
- Помалку чести: >1/1 000, <1/100,
- Ретки: >1/10 000, <1/1 000,
- Многу ретки: <1/10 000, вклучувајќи ги и изолираните извештаи.

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

	Ретки	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивни реакции, особено кожен исип, чешање и уртикарија	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, сува уста, иритабилност, немир, поспаност, вртоглавица	Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES) (погледнете во точка 4.4) Синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција (RCVS) (погледнете во точка 4.4)
Нарушување на очите		Исхемична оптичка неуропатија
Кардијални нарушувања	Хипертензија, аритмија	



Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Исхемичен колитис
Нарушувања на кожата		Сериозни кожни реакции, вклучително и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)

Доколку се појават сериозни несакани дејства, третманот треба веднаш да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Парацетамол

Дозите кои се многу повисоки од препорачаните (> 7,5 g кај возрасни) можат да предизвикаат тешко нарушување на црниот дроб и бубрезите. Кај децата, знаци на акутно предозирање се видливи при дози поголеми од 150 mg/kg телесна тежина. Знаците на акутно предозирање се манифестираат во првите 24 часа во облик на гадење, повраќање, зголемено потење и стомачна болка. Знаците на хепатално нарушување се јавуваат два до четири дена по предозирањето. Лекувањето е симптоматско. Специфичен антидот за предозирање со парацетамол е лекот N-ацетилцистеин, кој треба да се даде во првите 12 часа по предозирањето.

Псеудоефедрин

По земање на поголема доза, несаканите дејства се влошуваат, особено оние како немир, иритабилност, тремор, халуцинации, грчеви, хипертензија, срцеви аритмии, гадење и повраќање. Симптомите најчесто се јавуваат 4 до 8 часа по предозирањето, минливи се и вообичаено не е потребен третман.

Празнење на желудникот е мерка при акутно предозирање, која мора да се спроведе во првите 4 часа по предозирањето. Медицинскиот јаглен е ефикасен само ако се земе во текот на 1 час по предозирањето. Доколку бубрезите не се зафатени, зголемена диуреза може да предизвика екскреција на активните супстанции од телото. Доколку се јават знаци на кардијална токсичност, може да се даде интравенски пропранолол, како и диазепам во случај на делириум или грчеви.

Декстрометорфан

Симптоми и знаци

Предозирањето со декстрометорфан може да биде асоцирано со гадење, повраќање, дистонија, агитација, конфузија, поспаност, ступор, нистагмус, кардиотоксичност (тахикардија, невообичаен ЕКГ вклучително и пролонгација на QTc), атаксија, токсична психоза со визуелни халуцинации, хиперекцитабилност.

Во случај на *големо предозирање* (екстремно високи дози) може да се забележат следните симптоми: кома, респираторна депресија, конвулзии.

Третман:

Гастрична лаважа е потребна ако се земени дози поголеми од 10 mg/kg телесна тежина.

Активен јаглен може да се администрира кај асимптоматски пациенти кои имаат перорално внесено големи дози на декстрометорфан во претходниот час.

Кај пациентите кои имаат перорално внесено декстрометорфан и се седирани или коматозни, може да се смета на терапија со налоксон, во вообичаените дози како за третман при

предозирање со опиоиди. Може да се користат бензодиазепини при напади и бензодиазепини и надворешни мерки за разладување кои се користат при хипертермија од серотонински синдром.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: парацетамол, комбинации со психолептици; АТС код: N02BE71.
Далерон КОЛДЗ филм-обложените таблети содржат парацетамол, аналгетик и антипиретик, псеудоефедрин хидрохлорид, орален деконгестив и декстрометорфан хидробромид, антитусик. Лекот истовремено ублажува неколку симптоми кои вообичаено се јавуваат при настинка.

Механизам на дејство

Механизмот на дејство на *парацетамол* сеуште не е целосно разјаснет. Аналгетското дејство веројатно е резултат на инхибицијата на циклооксигеназа и на синтезата на простагландини во ЦНС. Парацетамол нема скоро никакво влијание врз синтезата на простагландини на местата на инфламација, па затоа има само слабо антифлогистично дејство. Поради слабото дејство врз синтезата на простагландини во периферните ткива, предизвикува помалку гастроинтестинални несакани дејства во споредба со нестероидните анти-инфламаторни лекови.

Антипиретското дејство на парацетамол е резултат на неговото директно дејство врз центарот за терморегулација во хипоталамусот. Парацетамол индиректно го зголемува ослободувањето на топлина преку вазодилатација на периферните крвни садови, како и преку подобрување на протокот на крвта и потењето.

Псеудоефедрин е симпатомиметски амин со директни и индиректни дејства врз адренергичните рецептори. Тој делува како агонист на β -адренергичните рецептори во срцето и бронхијалната мазна мускулатура, како и на периферните α -адренергични рецептори; тој индиректно делува на ослободувањето на невротрансмитери (норепинефрин) од адренергичните неврони.

Деконгестивното дејство е резултат на директното агонистичко дејство на α -адренергичните рецептори на васкуларните мазни мускули во респираторната мукоза. Поради констрикцијата на проширените артериоли, го намалува протокот на крв во назофарингеалната мукоза и едемат и на тој начин го олеснува чувството на затнатост на носот и го намалува секретот од носот.

Споредено со ефедрин, со многу помал интензитет ги стимулира β -адренергичните рецептори. Псеудоефедрин има благо стимулативно дејство врз ЦНС. Кога се зема во терапевтски дози, лекот не го зголемува крвниот притисок.

Декстрометорфан е D-изомер на кодеинскиот аналог леворфанол. Делува централно врз центарот за кашлање преку подигнување на неговиот праг на надразливост. На овој начин, ја ублажува надразнителната кашлица која е резултат на надразнетоста на грлото при настинки. Антитусичното дејство на активната супстанција е приближно еднакво со она на кодеинот, но декстрометорфанот нема значајно аналгетско дејство, не го инхибира респираторниот центар и не предизвикува зависност.

5.2 Фармакокинетика

Парацетамол

Апсорпција

По перорална администрација, *парацетамолот* брзо и целосно се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт. Највисока концентрација во крвта се постигнува за 15 до 90 минути по земањето, во зависност од фармацевтската форма на лекот. Биорасположливоста изнесува 80%.

Дистрибуција



Парацетамолот брзо и подеднакво се распределува низ телото. Волуменот на дистрибуција е 0,8 до 1,36 l/kg телесна тежина. Слабо се врзува за протеините (околу 10%) освен во случаи на предозирање (20 до 50% од активната супстанција).

Биотрансформација

Парацетамолот главно се метаболизира преку црниот дроб, а многу мала количина и преку цревата и бубрезите. Главниот метаболен пат му е преку формирање на конјугати со глукуронска и сулфурна киселина. Кога се дава во вообичаените дози, парацетамолот се метаболизира во сулфати и глукурониди. Мал дел од активната супстанција се претвора во N-ацетил-p-бензоквинонимин, кој е високо реактивен метаболит и има токсично дејство врз клетките на црниот дроб. Вообичаено брзо се врзува со клеточната компонента глутатион и се излучува преку бубрезите како конјугати. При предозирање, се формираат големи количини на N-ацетил-p-бензоквинонимин. Кога ќе се исцрпат резервите на глутатион, вишокот на токсични метаболити ковалентно се врзува за виталните состојки во клетките што предизвикува акутна хепатална некроза.

Времето на полу-живот во плазмата изнесува од 1,5 до 3 часа (просечно 2,3 часа).

Кај постарите пациенти, времето на полу-живот е исто (2,17 часа), па затоа не е потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со стабилно хронично заболување на црниот дроб, парацетамолот може безбедно да се дава во терапевтски дози. Кај пациенти со хепатална слабост, некои автори препорачуваат продолжување на интервалите помеѓу дозите.

Елиминација

Многу мал процент на парацетамол (2–5%) се екскретира непроменет преку бубрезите; лекот главно се екскретира преку урината како глукурониди (55–60%) и сулфати (30–35%). Многу мал дел се екскретира преку жолчката. Околу 90% од парацетамолот се екскретира од телото во период од 24 часа.

Псеудоефедрин

Апсорпција

По перорална доза, псеудоефедринот брзо и добро се апсорбира во интестиналниот тракт (> 95%). Деконгестивното дејство настапува по 15 до 30 минути, а максималното дејство по 30 до 60 минути од земањето, во зависност од фармацевтската форма.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција се движи во опсег од 2,4 до 2,6 l/kg телесна тежина.

Биотрансформација

Псеудоефедринот нецелосно се метаболизира во црниот дроб преку N-деметилација.

Елиминација

Во период од 24 часа, 70 до 90% од дозата се екскретира непроменета преку урината; а остатокот се екскретира во форма на метаболити. Еден до 6% од активната супстанција се екскретира како активен метаболит норпсеудоефедрин, кој го стимулира централниот нервен систем. Полуживотот на елиминација зависи од рН вредноста на урината: изнесува 9 до 16 часа доколку рН вредноста е од 5,5 до 6 или може да се продолжи до 50 часа во алкална урината, а може и да се намали до 1,5 час во многу кисела урина.

Псеудоефедрин се излучува во мајчиното млеко; нивото на активната супстанција во мајчиното млеко е дури два до три пати поголемо од она во плазмата.

Бидејќи псеудоефедринот и неговите метаболити се екскретираат главно преку бубрезите, кај пациенти кои имаат нарушувања на бубрезите, потребно е прилагодување на дозата.

Декстрометорфан

Апсорпција и дистрибуција



По перорално дозирање, декстрометорфанот брзо се апсорбира. Дејството се постигнува по 15 до 30 минути од земањето; највисока концентрација во серумот се постигнува за 2,5 часа. По единечна перорална доза, дејството трае 5 до 6 часа.

Биотрансформација

Декстрометорфан подлежи на брз и екстензивен метаболизам од прв премин во хепарот по перорална администрација. Се метаболизира во црниот дроб преку оксидативна О- и N-деметилација, а потоа се соединува со глукуронска и сулфурна киселина. Генетски контролирана О-деметилација (CYD2D6) е главната детерминанта за фармакокинетиката на декстрометорфан кај волонтери.

Се смета дека постојат различни фенотипови за овој оксидативен процес што резултира со високо варијабилна фармакокинетика помеѓу субјектите. Неметаболизиран декстрометорфан, заедно со три деметилирани морфинански метаболити на декстрометорфан (исто така познати како 3-хидрокси-N-метилморфинан), 3- хидроксиморфинан и 3-метоксиморфинан се идентифицирани како конјугирани производи во урината.

Декстрорфан, кој исто така има и антитусично дејство, е главниот метаболит. Кај некои индивидуи метаболизмот се одвива поспоро и непроменетиот декстрорфан преобладава во крвта и урината. Кај белата европска популација, постојат околу 10% од луѓето кои го метаболизираат овој лек послабо, така што нивото на активната супстанција во крвта може да биде многу поголемо кај овие луѓе, што би резултирало со поголем ризик за токсичност.

Елиминација

Во период од 24 часа по земањето на пероралната доза, повеќе од 85% од дозата се екскретира преку урината како слободни или конјугирани метаболити, а многу мал дел како непроменета активна супстанција. Времето на полу-живот на декстрометорфан и декстрорфан е од 1,4 до 3,9 часа и од 3,4 до 5,6 часа, соодветно.

Како основен активен метаболит, декстрорфанот се екскретира преку бубрезите, па затоа е потребно да се изврши прилагодување на дозата кај пациентите со нарушувања на бубрезите.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

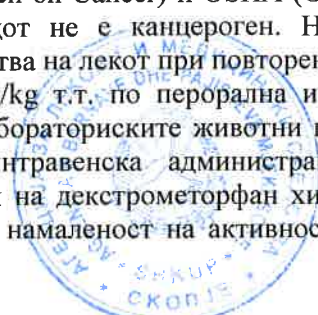
По перорална администрација на *парацетамол*, LD₅₀ вредностите се помеѓу 295 и 1212 mg/kg телесна тежина кај глвците, додека кај стаорците биле поголеми од 4 g/kg т.т. Кај кучињата, пероралните LD₅₀ вредности биле 2404 mg/kg т.т., додека смртоносната доза по интравенско внесување била околу 826 mg/kg т.т. Продолженото администрирање на многу високи дози на парацетамол (1–7 g/kg т.т./дневно) предизвикало оштетување на бубрезите и на црниот дроб кај лабораториските животни. Не се достапни конвенционални студии кои ги употребуваат моментално достапните стандарди за евалуација на репродуктивна и развојна токсичност.

Не биле пронајдени канцерогени и мутагени својства.

Ефектите во неклиничките студии биле набљудувани само при изложување кое било многу поголемо од максималното изложување кај луѓето, што се покажало за нерелевантно за клиничката употреба.

Псеудоефедрин хидрохлорид покажал умерена токсичност кај лабораториските животни. Пероралните LD₅₀ вредности кај глвците биле 371 mg/kg т.т. Парентералните дози од 75 mg/kg т.т. кај зајациите, 371 mg/kg т.т. кај стаорците и 400 mg/kg т.т. кај глвците, не предизвикале смртност. Активната супстанција го намалува зголемувањето на телесна тежина и земањето на храна кај гравидните стаорци и нема тератогено дејство врз фетусите (го намалува зголемувањето на телесната тежина; има дејство врз осификацијата). Според NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) и OSHA (Occupational Safety and Health Agency), псеудоефедрин хидрохлоридот не е канцероген. Не постојат податоци кои се однесуваат на токсичност и мутагени својства на лекот при повторени дози.

LD₅₀ вредностите кои се зголемуваат од 125 до 423 mg/kg т.т. по перорална и субкутана администрација на *декстрометорфан хидробромид* кај лабораториските животни покажуваат умерена токсичност на активната супстанција. По интравенска администрација, LD₅₀ вредностите биле помали од 30 mg/kg т.т. Високите дози на декстрометорфан хидробромид имаат невропротективни и невротоксични дејства (општа намаленост на активноста, грчеви,



респираторна депресија); ED₅₀ не предизвикува промени во однесувањето. Активната супстанција делува централно во медула облонгата, преку зголемување на прагот на дразбата за кашлица. Не постојат податоци во литературата за токсичност при повторените дози, мутагени дејства како и дејства врз репродукцијата. Според NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) и OSHA (Occupational Safety and Health Agency), декстрометорфан хидробромид не е канцероген.

Според горенаведените податоци, претклиничките дејства на парацетамол, псеудоефедрин хидрохлоридот и декстрометорфан хидробромид биле испитувани при изложеност на дози значително поголеми од максималните дози на изложеност кај луѓето, при што покажале мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

микрокристална целулоза
колоидна безводна силика
прежелатинизиран скроб
талк
пченкарен скроб
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
кинолин жолта боја (E104)
индиготин (E132)
макрогол 6000

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Лекот да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување (Алуминиумска фолија, ПВЦ/ПВДЦ фолија): 12 филм-обложени таблети (1 блистер пакување), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-11125/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

08.11.2001/05.06.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11/2024

