

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Далерон КОЛДЗ 325 mg/30 mg/15 mg филмирани таблетки

Daleron COLD3 325 mg/30 mg/15 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2003025-3
Разрешение №	70575 26-11-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 325 mg парацетамол (*paracetamol*), 30 mg псевдоефедрин хидрохлорид (*pseudoephedrine hydrochloride*) и 15 mg декстрометорфан хидробромид (*dextromethorphan hydrobromide*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките са светлозелени на цвят, овални и двойноизпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Далерон КОЛДЗ облекчава признаци и симптоми на настинка и грип:

- Облекчава леки до умерени болки (главоболие, миалгия и артралгия, болки в гърлото).
- Понижава повишената температура.
- Намалява назалния секрет и улеснява дишането при назална конгестия.
- Успокоява дразнещата кашлица.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години

Препоръчаната доза при възрастни и деца над 12-годишна възраст е 2 таблетки. Дозата може да бъде повторена до 4 пъти на ден. Интервалът между отделните дози трябва да бъде минимум 4 часа. Максималната дневна доза на парацетамол е 4 g.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава.

Деца под 12 години

Лекарственият продукт е противопоказан за деца под 12 години (вж. точка 4.3)

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Лекарственият продукт е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане

Лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Лекарственият продукт е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст



Прилага се с повишено внимание при пациенти в старческа възраст.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- тежка хипертония или неконтролирана хипертония, тежка исхемична болест на сърцето (ангина пекторис),
- едновременна употреба с МАО-инхибитори,
- едновременна употреба с други парацетамол-съдържащи продукти,
- пациенти с тежко чернодробно увреждане,
- пациенти с тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност,
- деца под 12-годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите с лека до умерена бъбречна и чернодробна недостатъчност могат да вземат лекарствения продукт само под лекарско наблюдение.

Лекарственият продукт не е подходящ за пациенти със сърдечно заболяване, хипертония, заболявания на щитовидната жлеза, захарен диабет, и за пациенти с проблеми при уриниране поради хиперплазия на простатната жлеза, освен ако не е препоръчан от лекар.

Тежки кожни реакции като остра генерализирана екзанематозна пустулоза (AGEP) могат да възникнат при продукти, съдържащи псевдоефедрин. Тази остра пуккуларна ерупция може да се появи в рамките на първите 2 дни от лечението, с повишена температура и многобройни малки, най-вече не-фоликуларни пустули, възникващи при широко разпространена едематозна еритема и главно локализирани на гънките на кожата, трупа и горните крайници. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се наблюдават признаци и симптоми като пирексия, еритема или много малки пустули, приложението на Daleron COLD3 трябва да бъде преустановено и да се вземат подходящи мерки, ако е необходимо.

Съобщени са случаи на исхемичен колит при употреба на псевдоефедрин. Ако се развие внезапна коремна болка, ректално кървене или други симптоми на исхемичен колит, лечението с псевдоефедрин трябва да се преустанови и да се потърси консултация с лекар.

Има съобщения за случаи на злоупотреба и поява на зависимост при декстрометорфан. Особено се препоръчва внимание при юноши и млади възрастни, както и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства или психоактивни вещества.

Декстрометорфан се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 2D6. Активността на този ензим е генетично обусловена. Около 10% от общата популация са бавни метаболитатори на CYP2D6. Бавните метаболитатори и пациентите със съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори може да получат засилени и/или удължени ефекти на декстрометорфан. Поради това е необходимо повишено внимание при пациенти, които са бавни метаболитатори на CYP2D6 или използват CYP2D6 инхибитори (вж. също точка 4.5).

Съобщени са случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина (HAGMA), дължаща се на пироглутаминова ацидоза при пациенти с тежко заболяване като тежко бъбречно увреждане и сепсис, или при пациенти с недохранване или с други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), които са лекувани с парацетамол в терапевтична доза за продължителен период или комбинация от парацетамол и флуоксацилин. Ако се подозира HAGMA поради пироглутаминова ацидоза, препоръчва се незабавно прекратяване на парацетамол и внимателно наблюдение. Измерването на 5-оксопролин в урината може да бъде полезно за идентифициране на пироглутаминова ацидоза като основна причина за HAGMA при пациенти с множество рискови фактори.



Серотонинов синдром

Съобщава се за серотонинергични ефекти, включващи развитие на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром, при съпътстващо приложение на декстрометорфан и серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (включително инхибитори на моноаминоксидазата (MAOI)) и инхибитори на CYP2D6.

Серотониновият синдром може да включва промени в психическия статус, нестабилност на автономната нервна система, нервномускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнения за серотонинов синдром, лечението с Далерон КОЛДЗ трябва да се преустанови.

Исхемична оптична невропатия

Получени са съобщения за случай на исхемична оптична невропатия при псевдоефедрин. Псевдоефедрин трябва да се прекрати, ако се появи внезапна загуба на зрение или намаление на зрителната острота, като скотома.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) и синдром на обратима церебрална вазоконстрикция (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)

Съобщени са случаи на PRES и RCVS при употреба на продукти, съдържащи псевдоефедрин (вж. точка 4.8). Рискът е повишен при пациенти с тежка или неконтролирана хипертония или с тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Приемът на псевдоефедрин трябва да се преустанови и да се потърси незабавно лекарска помощ, ако се появят следните симптоми: внезапно силно главоболие или „гръмотевично“ главоболие, гадене, повръщане, обърканост, гърчове и/или нарушения на зрението. Повечето съобщени случаи на PRES и RCVS отшумяват след преустановяване на употребата и подходящо лечение.

Далерон КОЛДЗ не трябва да бъде приеман за по-дълго от необходимото време. Ако симптомите и признаците на заболяването продължат повече от 5 дни, лекар трябва да реши дали понататъшен прием на лекарствения продукт е удачен.

Особено внимание се изисква, когато лекарственият продукт се прилага при изтощени и дебилни пациенти и при алкохолици.

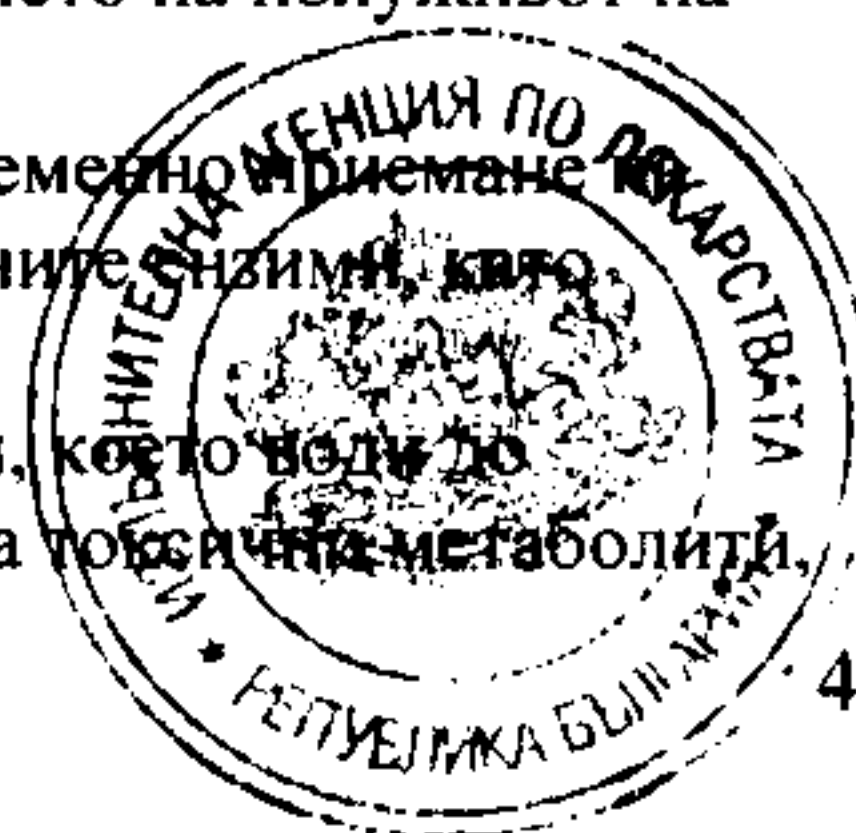
Ефекти върху лабораторните резултати

При спортисти Далерон КОЛДЗ може да даде положителен резултат при допинг-тест поради съдържанието на псевдоефедрин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Парацетамол

- при продължителна и редовна употреба, парацетамол може да засили ефекта на варфарин и да увеличи опасността от кръвоизлив,
- при едновременна употреба на парацетамол с холестирамин, абсорбцията на парацетамол се намалява (ефектът му е по-слаб),
- метоклопрамид и домперидон увеличават абсорбирането на парацетамол,
- едновременната употреба на парацетамол и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства повишава риска от бъбречно увреждане,
- при съпътстващо лечение с парацетамол и хлорамфеникол, времето на полуживот на хлорамфеникол може да се увеличи (до 5 пъти),
- вероятността от токсичен ефект може да се увеличи при едновременно приемане на активни субстанции, които причиняват индукция на чернодробните ензими, като антиепилептици, барбитурати и рифампицин,
- салициламид удължава времето за екскретиране на парацетамол, което води до натрупване на активна субстанция и до увеличено образуване на токсични метаболити.



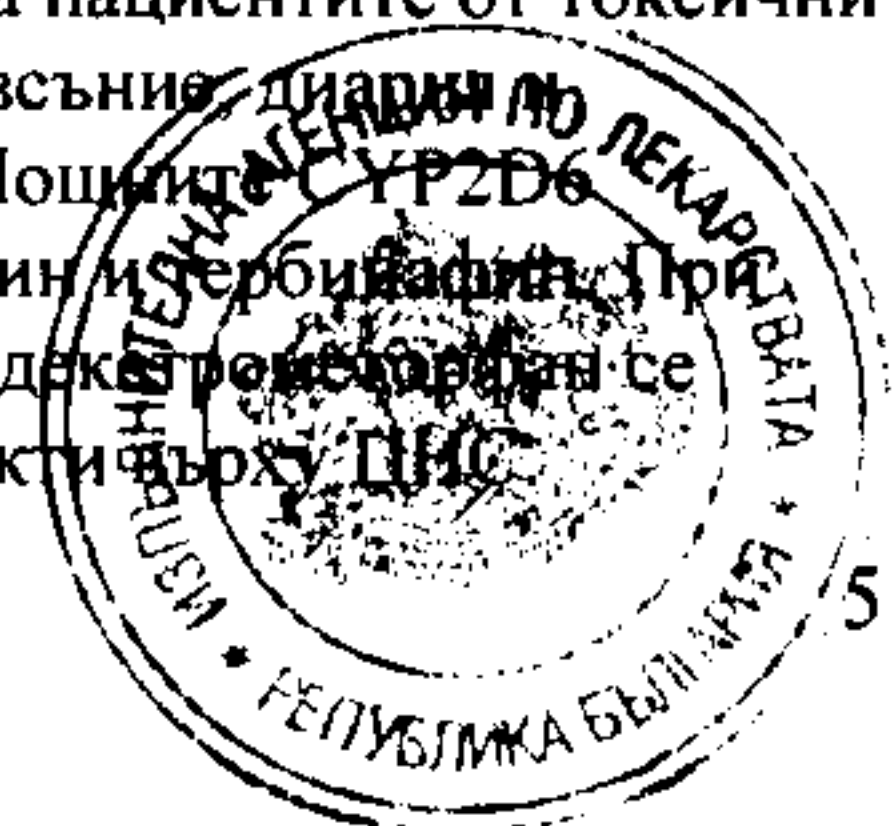
- едновременно приемане на парацетамол и на алкохол може да увеличи хепатотоксичността на парацетамол,
- необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на флуфлоксацилин и парацетамол, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина поради пироглутаминова ацидоза, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

Псевдоефедрин

- лекарственият продукт не може да се използва едновременно с МАО-инхибитори или до две седмици след терапия с тях. Едновременната им употреба може да предизвика тежка хипертонична криза, главоболие и хиперпирексия, както и опасни сърдечни аритмии. Тъй като псевдоефедрин е симпатикомиметик, той стимулира индиректно освобождаването на норепинефрин, докато МАО-инхибиторите увеличават количеството на норепинефрин в адренергичните неврони чрез потискане разграждането на катехоламините. При едновременно приемане на тези лекарствени продукти наличното количество норепинефрин се увеличава значително и се усилва дейността на симпатиковата нервна система.
- при едновременна употреба на псевдоефедрин и метилдопа може да настъпи нарушение на регулирането на артериалното налягане и като възможен резултат от него – хипертонична криза.
- при едновременна употреба с дихидроерготамин и псевдоефедрин може да се повиши артериалното кръвно налягане.
- при едновременната употреба на псевдоефедрин със субстанции за алкализирание на урината, (т.е. натриев хидроген карбонат) екскретирането на псевдоефедрин значително се забавя.

Декстрометорфан

- това лекарство не трябва да се приема едновременно с МАО-инхибитори, както и до 2 седмици след терапия с тях. Едновременният прием на тези лекарствени продукти може да причини серотонинов синдром (гадене, повръщане, хипертония, мускулни спазми, втрисания, повишена телесна температура, психични нарушения и спиране на сърцето). При едновременния прием на МАО-инхибитори и на декстрометорфан се променя обратното захващане и метаболизма на катехоламините и може да се получи натрупване на серотонин в ЦНС.
- едновременното прилагане на декстрометорфан и флуоксетин (антидепресант, инхибитор на обратното захващане на серотонина в мозъчните неврони) увеличава токсичността на декстрометорфан (гадене, повръщане, зрителни нарушения, халюцинации) или риска от серотонинов синдром. Флуоксетин инхибира цитохром P450IID6 (CYP2D6), изоензим, който катализира метаболизма на декстрометорфан. Едновременната употреба на тези два лекарствени продукта води до компетитивно инхибиране на метаболизма на двете активни субстанции и до повишаване серумните нива на двете лекарства и увеличаване на тяхната токсичност.
- едновременната употреба на декстрометорфан и халоперидол (невролептик, антагонист на допамин) увеличава токсичността на декстрометорфан. Халоперидол е инхибитор на цитохром P-450IID6, който катализира метаболизма на декстрометорфан. При едновременно приемане на тези два лекарствени продукта се потиска метаболизма и се повишават серумните нива на декстрометорфан.
- декстрометорфан се метаболизира чрез CYP2D6 във висока степен при първо преминаване. Съпътстващата употреба с мощни CYP2D6 ензимни инхибитори може да повиши концентрациите на декстрометорфан в организма до нива, които са многократно по-високи от нормалните. Това повишава риска на пациентите от токсични ефекти на декстрометорфан (ажитация, обърканост, тремор, безсъние, диария, потискане на дишането) и развитие на серотонинов синдром. Мощните CYP2D6 ензимни инхибитори включват флуоксетин, пароксетин, хинидин и сербуинифин. При съпътстваща употреба с хинидин плазмените концентрации на декстрометорфан се повишават до 20 пъти, което увеличава неговите нежелани ефекти.



Амиодарон, флекаинид и пропафенон, сертралин, бупропион, метадон, цинакалцет, халоперидол, перфеназин и тиоридазин също имат подобни ефекти върху метаболизма на декстрометорфан. Ако е необходима съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори и декстрометорфан, пациентът трябва да се наблюдава и може да е необходимо намаляване на дозата на декстрометорфан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Предклиничните проучвания при животни не са показали нежелани ефекти върху бременността и феталното развитие. Въпреки това, риск не може да бъде напълно изключен и поради това вземането на лекарствения продукт по време на бременност не се препоръчва.

Парацетамол

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни.

Кърмене

Псевдоефедрин се екскретира в млякото на майките кърмачки и може да предизвика безпокойство и безсъние у кърмачето. Поради тази причина приложението по време на кърмене не е препоръчително.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Далерон КОЛДЗ може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

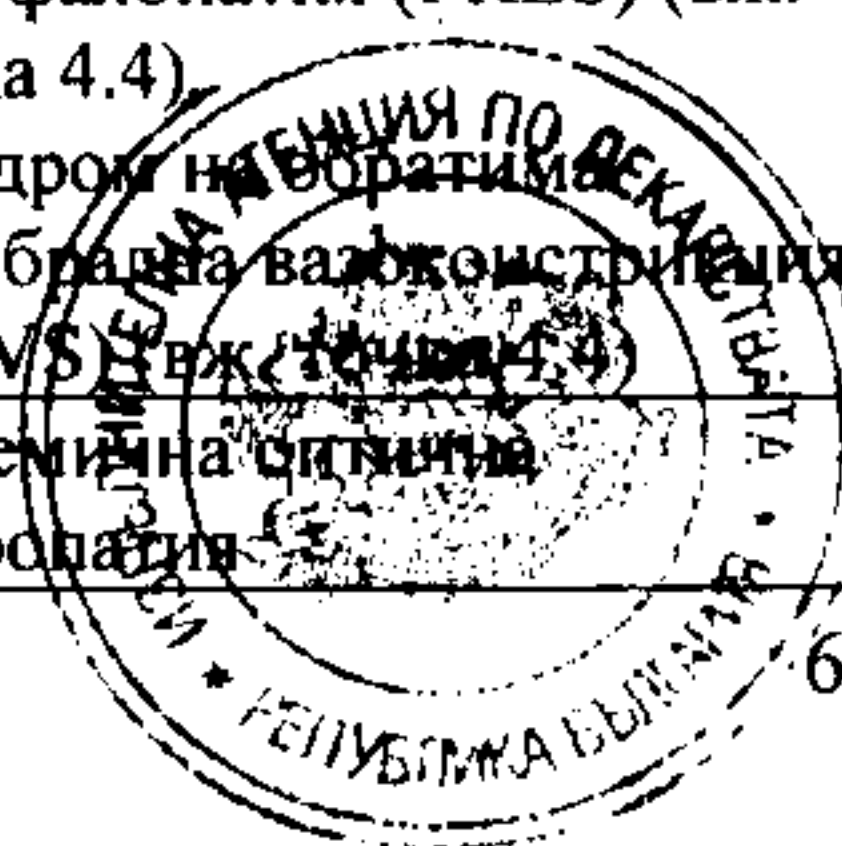
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, които могат да възникнат при употреба на Далерон КОЛДЗ се класифицират в следните групи в зависимост от честотата:

- много чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- не чести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),
- редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$),
- много редки: ($< 1/10\,000$),
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

Във всяка група, нежеланите реакции са представени по ред на намаляване на сериозността.

	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, особено кожни обриви, пруритус и уртикария	
Нарушения на метаболизма и храненето		Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина
Нарушения на нервната система	Главоболие, сухота в устата, раздразнителност, безпокойство, безсъние, замаяност	Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES) (вж. точка 4.4) Синдром на задна обратима церебрална вазоконстрикция (RCVS) (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите		Исхемична оптична невропатия



Сърдечни нарушения	Хипертония, аритмия	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Исхемичен колит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Тежки кожни реакции, включително остра генерализирана екзанематозна пустулоза (AGEP)

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина

Случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина, дължаща се на пироглутаминова ацидоза, са наблюдавани при пациенти с рискови фактори, използващи парацетамол (вж. точка 4.4). При тези пациенти е възможно да възникне пироглутаминова ацидоза вследствие на ниски нива на глутатион.

Лечението трябва да се прекрати при тежки нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Парацетамол

Значително по-високи от препоръчаните дози (>7,5 g за възрастни) може да предизвикат тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност. При деца признаците на остро предозиране се проявяват при дози над 150 mg/kg. Признаците на остро предозиране през първите 24 часа се манифестират като гадене, повръщане, засилено потене и коремни болки. Признаците на чернодробна недостатъчност се появяват два до четири дни след приемането на предозираната доза.

Лечението е симптоматично. Специфичен антидот при предозиране на парацетамол е N-ацетилцистеин, който трябва да се дава през първите 10-12 часа след предозираната доза.

Псевдоефедрин

След предозиране нежеланите реакции от лекарствения продукт се изострят, по-специално тези на безпокойство, раздразнителност, треперене, халюцинации, крампи, хипертония, сърдечна аритмия, гадене и повръщане. Симптомите обикновено се проявяват 4 до 8 часа след приетата свръхдоза. Те са преходни и обикновено не е необходимо лечение.

След предозиране наложителна мярка е изпразване на стомаха, което трябва да се извърши най-късно до 4 часа след приема. Активният въглен е ефективен, при условие, че е взет най-късно до 1 час след предозирането. Ако бъбреците не са засегнати, увеличаването на диурезата може да спомогне за екскретирането на активната субстанция от тялото. Ако се появят признаци на сърдечна токсичност, може да се приложи интравенозно пропранолол, а при делириум и крампи - диазепам.

Декстрометорфан

Признаци и симптоми

Предозирането с декстрометорфан може да се свързва с гадене, повръщане, дистония



ажитация, объркване, сънливост, ступор, нистагъм, кардиотоксичност (тахикардия, отклонения в ЕКГ, включително удължаване на QTc), атаксия, токсична психоза с визуални халюцинации, свръхвъзбудимост.

В случай на тежко предозиране може да се наблюдават следните симптоми: кома, респираторна депресия, конвулсии.

При остро предозиране с активната субстанция е малко вероятно да настъпят тежки токсични реакции, освен ако са погълнати прекомерно големи количества декстрометорфан. Може да се наблюдават: гадене, повръщане, сънливост, замаяност, раздразнимост, нарушения на зрението, задръжка на урина, промяна в мускулните рефлексии, затруднения в дишането, токсична психоза (еуфория, халюцинации, дезориентация).

Поведение

При приемане на дози над 10 mg/kg телесно тегло се налага стомашна промивка.

На асимптоматични пациенти, които са погълнали свръхдоза декстрометорфан в рамките на предходния час, може да се приложи активен въглен.

При пациенти, които са погълнали декстрометорфан и са седирани или коматозни, може да се обмисли приложение на налоксон в обичайните дози за лечение на опиоидно предозиране. За овладяване на пристъпите може да се използват бензодиазепини, а като мерки при хипертермия поради серотонинов синдром - бензодиазепини и външно охлаждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: парацетамол, комбинация с психолептици, АТС код: N02BE71.

Филмираните таблетки Далерон КОЛДЗ съдържат аналгетика и антипиретика парацетамол, оралния деконгестант псевдоефедрин хидрохлорид и противокашлично средство декстрометорфанов хидробромид. Лекарственият продукт облекчава няколко симптома, характерни за простудни състояния.

Парацетамол

Механизъм на действие

Механизмът на действие на *парацетамол* досега не е напълно изяснен. Аналгетичният ефект вероятно е резултат от инхибиране на ензима циклооксигеназа и синтезиране на простагландини в ЦНС. Парацетамол почти няма ефект върху простагландиновия синтез на местата на възпалението, той има само лек антифлогистичен ефект. В сравнение с нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства, парацетамол причинява по-малко нежеланите реакции в стомашно-чревния тракт, тъй като оказва слабо действие върху простагландиновия синтез в периферните тъкани. Антипиретичното действие на парацетамол е в резултат от прякото му въздействие върху центъра за регулиране на телесната температура в хипоталамуса. Парацетамол увеличава излъчването на топлина чрез разширяване на периферните кръвоносни съдове и чрез усиляване на кръвообращението и потенето.

Фармакодинамични ефекти

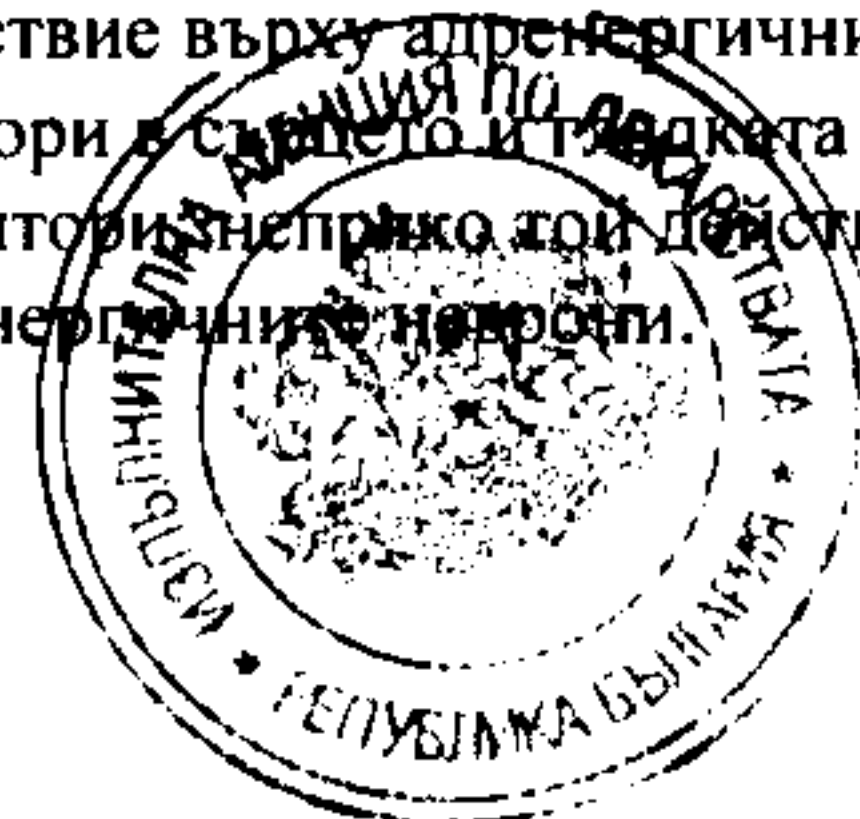
Парацетамол има аналгетично и антипиретично действие.

Псевдоефедрин

Механизъм на действие

Псевдоефедрин е симпатомиметичен амин с пряко и непряко действие върху адренергичните рецептори. Той действа като агонист на β -адренергичните рецептори в сърцето и гладката мускулатура на бронхите и на периферните α -адренергични рецептори. Непряко той действа върху излъчването на невротрансмитери (норепинефрин) от адренергичните нерви.

Фармакодинамични ефекти



Деконгестивният ефект на псевдоефедрин е резултат от пряко агонистично въздействие върху α -адренергичните рецептори на съдовата гладка мускулатура в лигавицата на дихателния тракт. Поради свиването на разширените артериоли се намалява притока на кръв в назофарингеалната мукоза и поради това се намалява кръвонапълването в носа и секрецията от носа.

В сравнение с ефедрин, псевдоефедрин стимулира β -адренергичните рецептори в много по-слаба степен. Псевдоефедрин има лек стимулиращ ефект върху ЦНС. Когато се приема в терапевтични дози, той на практика не повишава артериалното налягане.

Декстрометорфан

Механизъм на действие

Декстрометорфан е D-изомер на кодеиновия аналог леворфанол.

Той въздейства върху центъра на кашлицата, като повишава прага на кашличния рефлекс и по този начин облекчава сухата кашлица, съчетана с раздразнение на гърлото при простудни състояния. Антитусивният ефект на активната субстанция е подобен на кодеиновия, но аналгетичният ефект не е значителен. Декстрометорфан в терапевтични дози не потиска центъра на дишането и не предизвиква зависимост.

Фармакодинамични ефекти

Декстрометорфан има най-голяма ефективност при лечение на хронична, непродуктивна кашлица. Оралната доза декстрометорфан започва да проявява противикшличното си действие 15-30 минути след приема и продължава 4-6 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Парацетамол

Абсорбция

След перорален прием парацетамол бързо и пълно се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Пикови плазмени концентрации се достигат от 15 до 90 мин. след приема му, в зависимост от лекарствената форма. Бионаличността му е около 80%.

Парацетамол бързо и относително равномерно се разпределя в организма. Обемът му на разпределение е от 0,8 до 1,36 l/kg. Малка част от лекарствения продукт се свързва със серумните протеини (около 10%), освен при предозиране, когато се свързват от 20 до 50% от активната субстанция.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб и малка част – в тънките черва и в бъбреците. Пътят на метаболизма му се състои в образуването на съединения с глюкороновата и със сулфороновата киселина.

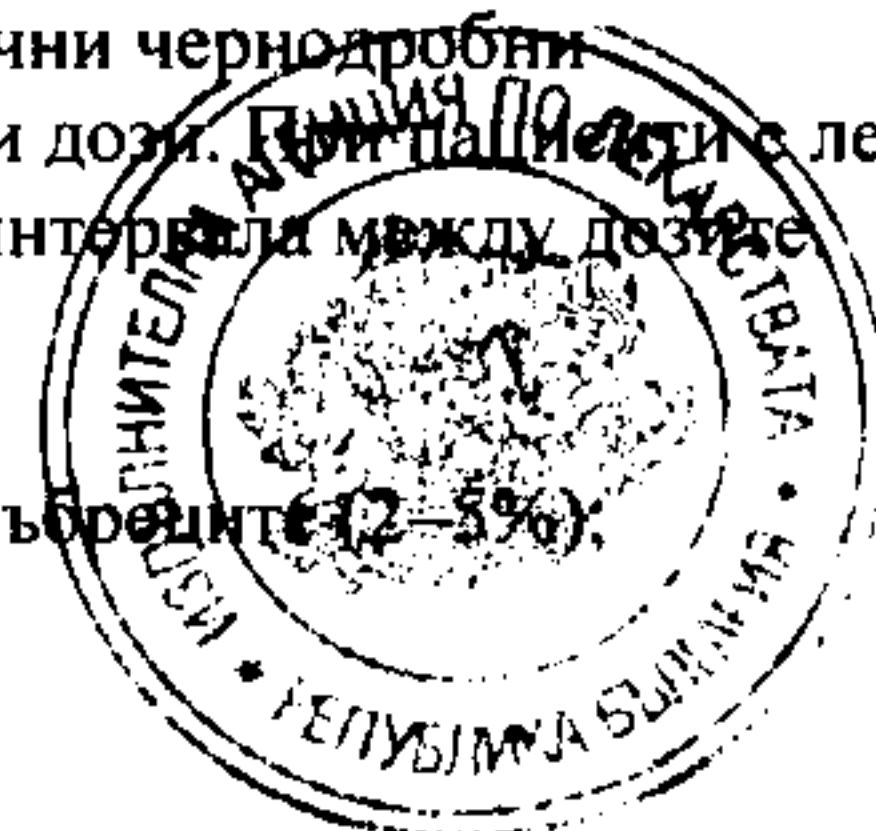
Когато се приема в обичайни дози, парацетамол се метаболизира в сулфати и глюкорониди, а малка част от активната субстанция се превръща в N-ацетил-p-бензохинонимин – високореактивен метаболит, който е токсичен за чернодробните клетки. Той обикновено бързо се свързва с клетъчната съставка глутатион и се екскретира през бъбреците под формата на съединения. След прекомерно големи дози парацетамол се образува по-голямо количество бензохинонимин. След изчерпване на глутатионовите запаси в тялото ексцесивните токсични метаболити се свързват ковалентно с жизненоважните клетъчни съставки и предизвикват остра чернодробна некроза.

Времето на полуживот варира от 1,5 до 3 часа (средно 2,3 часа).

При хора в старческа възраст, средната стойност на времето на полуживот е същата (2,17 часа) и не е необходимо коригиране на дозировката. При стабилни хронични чернодробни заболявания е безопасно приемането на парацетамол в терапевтични дози. При пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване се препоръчва удължаване на интервала между дозите.

Елиминиране

Малка част от лекарствения продукт се излъчва непроменена през бъбреците (2-5%).



Лекарственият продукт се екскретира предимно в урината под формата на глюкорониди (55–60%) и сулфати (30–35%). Много малка част се излъчва в жлъчката. Около 90% от парацетамол се екскретира от тялото за 24 часа.

Псевдоефедрин

Абсорбция

След перорална доза псевдоефедрин бързо и лесно се абсорбира в интестиналния тракт (>95%). Деконгестивния му ефект настъпва след 15 до 30 минути, максимален ефект се постига от 30 до 60 минути след приема в зависимост от лекарствената форма.

Разпределение

Обемът му на разпределение варира от 2,4 до 2,6 l/kg.

Биотрансформация

Псевдоефедрин се метаболизира непълно в черния дроб чрез N-деметилация.

Елиминиране

За 24 часа 70 до 90% от дозата се екскретира непроменена в урината; останалата част се излъчва под формата на метаболити. Един до 6% от активната субстанция се екскретират под формата на активния метаболит норпсевдоефедрин, който стимулира централната нервна система. Времето на полуживот зависи от рН на урината. При рН 5,5 до 6 времето на полуживот е от 9 до 16 часа, при алкализирана урина може да се удължи до 50 часа, а при много кисела урина може да се скъси до 1,5 часа.

Псевдоефедрин се екскретира в човешкото мляко, като нивото на активната субстанция е два до три пъти по-високо, отколкото в плазмата.

Тъй като псевдоефедрин и неговите метаболити преди всичко се излъчват през бъбреците, при пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо дозировката да се титрира.

Декстрометорфан

Абсорбция и разпределение

Абсорбира се бързо след перорален прием. Ефектът му настъпва за 15 до 30 минути след приложение; пикови серумни концентрации се достигат след 2,5 часа.

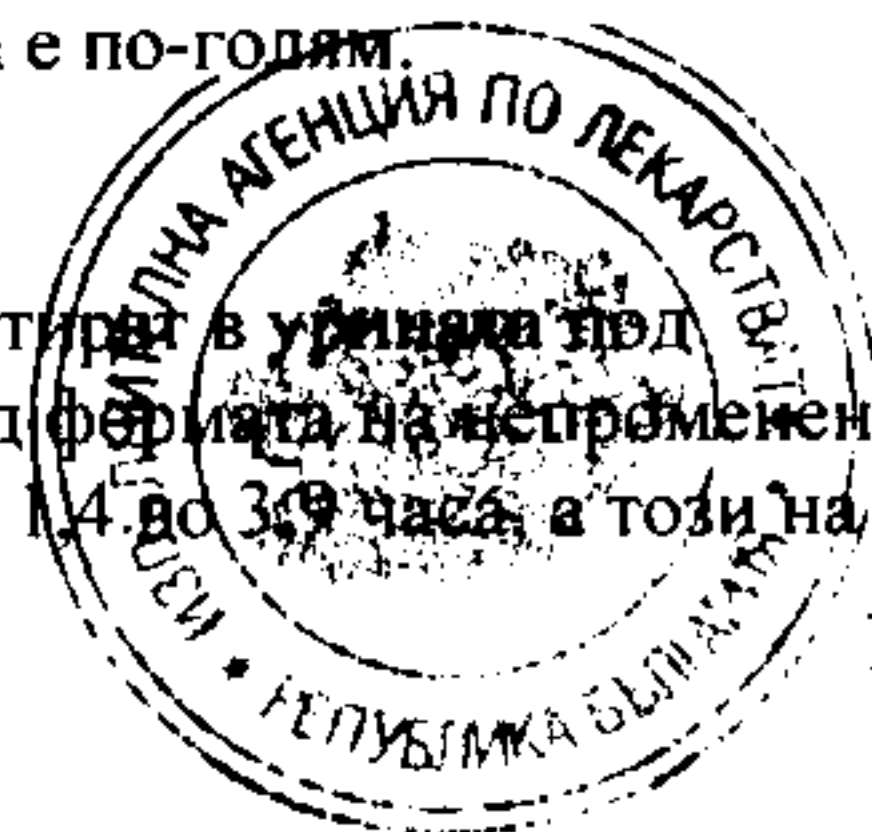
След приемане на единична перорална доза ефектът продължава 5 до 6 часа.

Биотрансформация

Декстрометорфан се метаболизира бързо и във висока степен при първо преминаване през черния дроб след перорално приложение. Декстрометорфан се метаболизира в черния дроб чрез оксидативна О- и N-деметилация и се свързва с глюкороновата и сулфуруновата киселина. Генетично контролираното О-деметиране (CYD2D6) е основният определящ фактор на фармакокинетиката на декстрометорфан при здрави доброволци. Изглежда, че има ясно разграничени фенотипи за този процес на окисление, което води до силно вариабилна фармакокинетика при участниците. Немеболизиращият декстрометорфан заедно с три деметиларани морфинан-метаболита - декстрорфан (известен още като 3-хидрокси-N-метилморфинан), 3- хидроксиморфинан и 3-метоксиморфинан, са идентифицирани като конюгати в урината. Декстрорфан, който притежава и антитусивно действие, е основният метаболит. При някои лица метаболизмът протича по-бавно и непромененият декстрометорфан преобладава в кръвта и урината. При бялата европейска раса около 10% от лицата слабо метаболизират този лекарствен продукт, поради което при тях серумните му нива може да са много по-високи и в резултат на това и рискът от токсични ефекти да е по-голям.

Елиминиране

За 24 часа след пероралния прием на дозата над 85% от нея се екскретира в урината под формата на свободни или конюгирани метаболити, а малка част – под формата на непроменена активна субстанция. Времето на полуживот на декстрометорфан е от 1,4 до 3,9 часа, в този на



декстрорфан – от 3,4 до 5,6 часа.

Поради това, че основният активен метаболит декстрорфан се екскретира през бъбреците, при пациенти с нарушена бъбречна функция дозировката трябва да се определя индивидуално.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При мишки пероралните смъртоносни дози (LD₅₀) на парацетамол се движат от 295 mg/kg до 1 212 mg/kg, и надхвърлят 4 g/kg при плъхове. Приблизителна интравенозна LD₅₀ на парацетамол при кучета е била 826 mg/kg, а пероралната LD₅₀ е била 2 404 mg/kg.

Продължителното прилагане на прекомерно високи дози парацетамол (1–7 g/kg) причиняват чернодробни и бъбречни увреждания при лабораторни животни.

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. В допълнение, не са открити мутагенен или канцерогенен ефекти.

Ефектите при предклиничните изследвания са наблюдавани след експозиция, която многократно е превишавала тази при хората и няма клинично значение.

Псевдоефедринов хидрохлорид е умерено токсичен за лабораторни животни. Оралната стойност LD₅₀ при мишки е била 371 mg/kg, а парентерални дози от 75 mg/kg при зайци, 371 mg/kg при плъхове и 400 mg/kg при мишки не са причинили смърт. Активната субстанция намалява наддаването на тегло и консумацията на храна при бременни плъхове и няма тератогенен ефект върху фетусите (намалява наддаването на тегло, оказва действие на осификацията). Според данни от NTP (Национална токсикологична програма), IARC (Международна агенция за изследвания на рака) и OSHA (Агенция за безопасност на труда и здраве), псевдоефедринов хидрохлорид не е канцерогенен. Няма данни в литературата за токсичност и мутагенност при многократни дози.

LD₅₀ при орално и подкожно приложение на *декстрометорфанов хидробромид* на лабораторни животни варира от 125 до 423 mg/kg, което говори за умерена токсичност на активната субстанция. При интравенозно прилагане стойностите LD₅₀ са били под 30 mg/kg. Високи дози декстрометорфан хидробромид имат невропротективен и невротоксичен ефект (общо намаляване на активността, гърчове, потискане на дишането), докато 50-процентна ефективна доза не предизвиква никакви промени в поведението. Субстанцията има ефект в *medulla oblongata*, като повишава прага на кашличния рефлекс. Няма данни в литературата за токсичност при многократни дози и мутагенност. Според данни от NTP (Национална токсикологична програма), IARC (Международна агенция за изследвания на рака) и OSHA (Агенция за безопасност на труда и здраве), декстрометорфан хидробромид не е канцерогенен.

Според по-горе описаните данни, предклиничните ефекти на парацетамол, псевдоефедрин хидрохлорид и декстрометорфан хидробромид са наблюдавани след излагане с дози, многократно превишаващи тези, при хората и нямат значение за клиничната практика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

микрокристална целулоза (E460)
силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
прежелатинизирано нишесте
талк (E553b)
царевично нишесте
магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка:

хипромелоза (E464)



титанов диоксид (E171)
оцветител хинолиново жълто (E104)
индиготин (E132)
макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 12 филмирани таблетки (1 блистерна опаковка), картонена кутия

Блистерна опаковка (Алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 24 филмирани таблетки (2 блистерни опаковки по 12 таблетки), картонена кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРАШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО НА УПОТРЕБА

Рег. № 20030253

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 април 2003 г.

Дата на последно подновяване: 03 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

6 октомври 2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

