

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Daleron COLD3 apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 325 mg paracetamola (*paracetamolum*), 30 mg pseidoefedrīna hidrohlorīda (*pseudoephedrini hydrochloridum*) un 15 mg dekstrometorfāna hidrobromīda (*dextromethorphan hydrobromidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tabletes ir gaiši zaļas, ovālas formas, abpusēji izliektas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Daleron COLD3 atvieglo saaukstēšanās un gripas pazīmes un simptomus:

- Tas atvieglo vieglas līdz vidēji stipras sāpes (galvassāpes, muskuļu un locītavu sāpes, kakla sāpes).
- Tas samazina drudzi.
- Tas samazina izdalījumus no deguna un atvieglo elpošanu aizlikta deguna gadījumā.
- Tas samazina kairinošu klepu.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma

Parastā deva pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma ir 2 tabletes. Devu var lietot atkārtoti līdz 4 reizēm dienā. Starplaikam starp atkārtotu zāļu ieņemšanu jābūt vismaz 4 stundas.

Pacienti nedrīkst pārsniegt ieteikto devu.

Pediatriskā populācija

Daleron COLD3 nav piemērots bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no palīgvielām.

Smaga hipertensija, smaga koronārā sirds slimība (stenokardija).

Pacienti nedrīkst lietot Daleron COLD3 tabletes vienlaicīgi ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem.

Pacienti nedrīkst lietot Daleron COLD3 tabletes vienlaicīgi ar citām paracetamolu saturošām zālēm.

Daleron COLD3 nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam un pacientiem ar smagiem aknu vai

nieru darbības traucējumiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem šo zāļu lietošanas laikā jābūt ārsta uzraudzībā.

Šīs zāles nav piemērotas pacientiem ar sirds slimībām, hipertensiju, vairogdziedzera slimībām, cukura diabētu vai urinācijas traucējumiem prostatas hiperplāzijas dēļ, ja ārsts nav noteicis citādi.

Lietojot pseidoefedrīnu saturošas zāles, iespējamās smagas ādas reakcijas, piemēram, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Šie akūtie pustulozie izsitumi var izpausties pirmajās 2 ārstēšanas dienās ar drudzi un daudzām sīkām, pārsvarā nefolikulārām pustulām uz vispārējas edematozas eritēmas fona un galvenokārt lokalizējas ādas krokās, uz rumpja un augšējām ekstremitātēm. Pacienti rūpīgi jāuzrauga. Ja rodas pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, eritēma vai daudzas sīkas pustulas, Daleron COLD3 lietošana jāpārtrauc un nepieciešamības gadījumā atbilstoši jārīkojas.

Pēc pseidoefedrīna lietošanas ir bijuši daži ziņojumi par išēmisku kolītu. Ja parādās pēkšņas sāpes vēderā, rektāla asiņošana vai citi išēmiskā kolīta simptomi, pseidoefedrīna lietošana ir jāpārtrauc un jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Išēmiska redzes nerva neiropātija

Lietojot pseidoefedrīnu, ir ziņots par išēmiskas redzes nerva neiropātijas gadījumiem. Pseidoefedrīna lietošana ir jāpārtrauc, ja pēkšņi rodas redzes zudums vai samazinās redzes asums, piemēram, rodas skotomas.

Ir ziņots par dekstrometorfāna ļaunprātīgas lietošanas gadījumiem. Īpaša piesardzība tiek ieteikta pusaudžiem un jauniešiem, kā arī pacientiem ar zāļu ļaunprātīgu lietošanu vai psihoaktīvu vielu lietošanu anamnēzē.

Dekstrometorfāns tiek metabolizēts aknu citohroma P450 2D6 enzīma sistēmā. Šī enzīma aktivitāte ir ģenētiski noteikta. Aptuveni 10% cilvēku vispārējā populācijā metabolisms CYP2D6 enzīma sistēmā ir palēnināts. Pacientiem ar lēnāku metabolismu šajā sistēmā, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi ar dekstrometorfānu lieto CYP2D6 inhibitorus, var attīstīties pastiprināta un/vai pagarināta dekstrometorfāna darbība. Tādēļ pacientiem, kuriem ir lēns metabolisms CYP2D6 enzīma sistēmā, vai pacientiem, kuri lieto CYP2D6 inhibitorus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA*) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutatona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Serotonīna sindroms

Ir ziņots par serotonērgisku iedarbību, tostarp potenciāli dzīvībai bīstamu serotonīna sindroma attīstību, lietojot vienlaicīgi dekstrometorfānu ar serotonērgiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI), zālēm, kas pasliktina serotonīna metabolismu (tostarp monoamīna oksidāzes inhibitoriem (MAOI)) un CYP2D6 inhibitoriem.

Serotonīna sindroms var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvās nervu sistēmas darbības traucējumus, neiromuskulāros traucējumus un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja pastāv aizdomas par serotonīna sindromu, ārstēšana ar Daleron COLD3 ir jāpārtrauc.

Pacienti nedrīkst lietot Daleron COLD3 ilgāk nekā nepieciešams ārstēšanai. Ja slimības simptomi un pazīmes saglabājas ilgāk nekā 5 dienas, ārstam jāizlemj par turpmāku zāļu lietošanu.

Novājinātiem un novārgušiem pacientiem, kā arī alkoholiķiem, zāles jālieto ievērojot piesardzību.

Ietekme uz laboratorisko pārbaužu rezultātiem

Daleron COLD3 var ietekmēt dopinga testa rezultātus sportistiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paracetamols

- Lietojot ilgstoši un regulāri, paracetamols pastiprina varfarīna iedarbību un palielina asiņošanas risku.
- Lietojot paracetamolu vienlaicīgi un holestiramīnu, paracetamola uzsūkšanās ir samazināta (pavājināta paracetamola iedarbība).
- Metoklopramīds un domperidons pastiprina paracetamola absorbciju.
- Paracetamola un nesteroido pretiekaisuma līdzekļu vienlaicīga lietošana paaugstina nieru bojājuma risku.
- Paracetamola un hloramfenikola vienlaicīga lietošana var pagarināt hloramfenikola eliminācijas pusperiodu (līdz pat 5 reizēm).
- Toksiskas ietekmes varbūtību palielina vienlaicīga lietošana kopā ar tādām zālēm kā pretepilepsijas līdzekļi, barbiturāti un rifampicīns, jo tie inducē aknu enzīmus.
- Salicilamīds pagarina paracetamola ekskrēcijas laiku, kas izraisa aktīvās vielas uzkrāšanos un tādējādi arī pastiprinātu toksisko metabolītu veidošanos.
- Paracetamola un etanola vienlaicīga lietošana var pastiprināt paracetamola hepatotoksicitāti.
- Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pseidoefedrīns

- Zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem un 2 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas. Vienlaicīga lietošana var izraisīt smagu hipertensīvu krīzi, galvassāpes, hiperpireksiju un smagas sirds aritmijas. Kā simpatomimētisks līdzeklis pseidoefedrīns netieši stimulē norepinefrīna atbrīvošanu, kamēr MAO inhibitori vienlaicīgi paaugstina norepinefrīna līmeni adrenergiskajos neironos, inhibējot kateholamīnu noārdīšanos. Vienlaicīga lietošana ievērojami paaugstina brīvā norepinefrīna līmeni un pastiprina simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti.
- Pseidoefedrīna un metildopas vienlaicīga lietošana var izraisīt asinsspiediena regulācijas traucējumus, kā rezultātā rodas hipertensīvā krīze.
- Dihidroergotamīna un pseidoefedrīna vienlaicīga lietošana var izraisīt ievērojamu asinsspiediena paaugstināšanos.
- Pseidoefedrīna un vielu, kas padara urīnu sārmāku (piemēram, nātrija hidroģenkarbonāta), vienlaicīga lietošana ievērojami palēnina pseidoefedrīna ekskrēciju.

Dekstrometorfāns

- Zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem un 2 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas. Vienlaicīga lietošana var izraisīt serotonīna sindromu (sliktu dūšu, vemšanu, hipertensiju, muskuļu krampjus, trīci, hiperpireksiju, mentālas izmaiņas, sirdsdarbības apstāšanos). MAO inhibitoru un dekstometorfāna vienlaicīga lietošana izmaina kateholamīnu atpakaļsaisti un metabolismu un izraisa serotonīna uzkrāšanos centrālajā nervu sistēmā.
- Dekstometorfāna un fluoksetīna (antidepresants, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors smadzeņu neironos) vienlaicīga lietošana palielina dekstometorfāna toksicitāti (slikta dūša, vemšana, redzes traucējumi, halucinācijas) vai serotonīna sindroma risku. Fluoksetīns inhibē citohromu P450IID6 (CYP2D6) - izoenzīmu, kas katalizē dekstometorfāna metabolismu. Abu šo zāļu vienlaicīga lietošana izraisa abu aktīvo vielu metabolisma konkurējošu inhibīciju un paaugstina to līmeni serumā, tādējādi pastiprinot toksicitāti.
- Dekstometorfāna un haloperidola (neiroleptisks līdzeklis, dopamīna antagonists) vienlaicīga lietošana paaugstina dekstometorfāna toksicitāti. Haloperidols ir citohroma P450IID6 inhibitors, kas katalizē dekstometorfāna metabolismu. Ja abas šīs zāles lieto vienlaicīgi,

dekstrometorfāna metabolisms tiek inhibēts, un tā līmenis serumā paaugstinās.

- Dekstrometorfāns tiek metabolizēts CYP2D6 enzīma sistēmā un tam ir izteikts presistēmiskais metabolisms. Spēcīgu CYP2D6 enzīma inhibitoru vienlaicīga lietošana ar dekstrometorfānu var palielināt dekstrometorfāna koncentrāciju organismā līdz līmenim, kas vairākkārt pārsniedz parasto. Tas palielina pacienta risku dekstrometorfāna toksisko efektu (satraukums, apjukums, trīce, bezmiegs, caureja, elpošanas nomākums) un serotonīna sindroma attīstībai. Spēcīgi CYP2D6 enzīma inhibitori ir fluoksetīns, paroksetīns, hinidīns un terbinafīns. Vienlaicīgi lietojot ar hinidīnu, dekstrometorfāna koncentrācija plazmā pieauga vairāk nekā 20 reizes, kas palielināja nevēlamu CNS blakusparādību attīstības biežumu. Amiodarons, flekainīds, propafenons, sertralīns, bupropions, metadons, cinakalcets, haloperidols, tioridazīns un perfenazīns arī līdzīgi ietekmē dekstrometorfāna metabolismu. Ja vienlaicīga CYP2D6 inhibitoru un dekstrometorfāna lietošana ir nepieciešama, jāveic pacienta uzraudzība un nepieciešamības gadījumā jāsamazina dekstrometorfāna deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un barošana ar krūti

Preklīniskajos pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta jebkāda veida kaitīga ietekme uz grūtniecību un augļa attīstību. Tomēr risks nevar tikt pilnībā izslēgts, tādēļ zāļu lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā neiesaka.

Paracetamols

Dati par lielu skaitu sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne paracetamola radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģiskie pētījumi par neiroloģisko attīstību bērniem, kas *in utero* bija pakļauti paracetamola ietekmei, neuzrāda pārliecinošus rezultātus.

Pseidoefedrīns tiek izdalīts mātes pienā un var izraisīt nemieru un bezmiegu ar krūts pienu barotam zīdaiņim.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daleron COLD3 ir viegla līdz vidēji izteikta ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kuras iespējamās Daleron COLD3 lietošanas laikā, ir sagrupētas šādās grupās pēc to biežuma:

- ļoti bieži: >1/10,
- bieži: >1/100, <1/10,
- retāk: >1/1 000, <1/100,
- reti: >1/10 000, <1/1 000,
- ļoti reti: <1/10 000, ieskaitot atsevišķus gadījumus,
- nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts katrai orgānu sistēmai:

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retos gadījumos var būt slikta dūša.

Var būt išēmisks kolīts, biežums nav zināms.

Imūnās sistēmas traucējumi

Retos gadījumos var būt paaugstinātas jutības reakcijas, īpaši izsitumi uz ādas, nieze un nātrene.

Nervu sistēmas traucējumi

Retos gadījumos var būt galvassāpes, sausums mutē, aizkaitināmība, nemiers, miegainība un reibonis.

Acu bojājumi

Var būt išēmiska redzes nerva neiropātija, biežums nav zināms.

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos var būt hipertensija un aritmija.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti retos gadījumos ziņots par nopietnām ādas reakcijām.

Ir ziņots par smagām ādas reakcijām, tai skaitā akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ja rodas smagas nevēlamas blakusparādības, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Paracetamols

Simptomi

Devas, kuras ievērojami pārsniedz ieteicamās devas (>7,5 g pieaugušajiem), var izraisīt smagus aknu un nieru darbības traucējumus. Bērniem akūtas pārdozēšanas pazīmes parādās, pārsniedzot devu 150 mg/kg ķermeņa masas. Akūtas pārdozēšanas pazīmes parādās pirmo 24 stundu laikā kā slikta dūša, vemšana, pastiprināta svīšana un sāpes vēderā. Aknu darbības traucējumu pazīmes parādās tikai divas līdz četras dienas pēc pārdozēšanas.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Ārstēšana ir simptomātiska. Specifisks antidots paracetamola pārdozēšanas gadījumā ir N-acetilcisteīns, kas jālieto pirmo 12 stundu laikā pēc pārdozēšanas.

Pseidoefedrīns

Simptomi

Pēc pārdozēšanas pastiprinās nevēlamās blakusparādības, īpaši nemiers, aizkaitināmība, trīce, halucinācijas, krampji, hipertensija, sirds aritmijas, slikta dūša un vemšana. Simptomi parasti parādās 4 - 8 stundas pēc pārdozēšanas. Parasti tie ir pārejoši, un ārstēšana nav nepieciešama.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Kuņģa iztukšošana ir pasākums akūtas pārdozēšanas novēršanai, kuru var veikt pirmo četru stundu laikā pēc pārdozēšanas. Aktivētā ogle ir efektīva tikai tad, ja ieņemta pirmās stundas laikā pēc pārdozēšanas. Ja nieru darbība nav traucēta, diurēzes pastiprināšana var veicināt aktīvās vielas izvadīšanu no organisma. Ja parādās kardiotoxicitātes pazīmes, var ievadīt intravenozi propranololu un diazepāmu delīrija vai krampju gadījumā.

Dekstrometorfāns

Simptomi un pazīmes

Dekstrometorfāna pārdozēšana var būt saistīta ar sliktu dūšu, vemšanu, distoniju, uzbudinājumu, apjukumu, miegainību, stuporu, nistagmu, kardiotoxicitāti (tahikardiju, izmaiņām EKG, tostarp QTc intervāla pagarinājumu), ataksiju, toksisku psihozi ar vizuālām halucinācijām un hiperuzbudināmību. Masīvas pārdozēšanas gadījumā var novērot šādus simptomus: koma, elpošanas nomākums, krampji. Maz ticams, ka aktīvās vielas akūta pārdozēšana izraisīs smagas nevēlamās blakusparādības, izņemot gadījumus, kad ieņemts ļoti liels deksmetorfāna daudzums. Var rasties šādi simptomi: slikta dūša, vemšana, miegainība, reibonis, aizkaitināmība, redzes traucējumi, urīna aizture, izmainīti muskuļu refleksi, apgrūtināta elpošana, toksiska psihoze (eiforija, halucinācijas, dezorientācija). Ļoti lielas devas var izraisīt apātiju.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Ja ir ieņemtas devas, kas lielākas par 10 mg/kg ķermeņa masas, jāveic kuņģa skalošana.

Asimptomātiskiem pacientiem, kuri iekšķīgi pārdozējuši dekstrometorfānu ne ilgāk kā pirms stundas, var lietot aktivēto ogli.

Pacientiem, kuri ir iekšķīgi lietojuši dekstrometorfānu un atrodas sedatīvā vai komatozā stāvoklī, var apsvērt naloksona lietošanu parastās opioīdu pārdozēšanas ārstēšanas devās. Benzodiazepīnus var lietot krampju gadījumā, kā arī serotonīna sindroma izraisītas hipertermijas gadījumā var lietot benzodiazepīnus un ārējus dzesēšanas pasākumus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: paracetamols, kombinēts ar psiholeptiskiem līdzekļiem; ATK kods: N02BE71.

Daleron COLD3 apvalkotās tabletes satur paracetamolu, analgētisku un antipirētisku līdzekli, pseidoefedrīna hidrohlorīdu, iekšķīgi lietojamu dekongestantu, un dekstrometorfāna hidrobromīdu, pretklepus līdzekli. Zāles vienlaicīgi atvieglo vairākus simptomus, kas parasti pavada saaukstēšanos.

Darbības mehānisms

Paracetamola darbības mehānisms līdz šim nav līdz galam noskaidrots. Iespējams, ka pretsāpju ietekmi nosaka ciklooksigenāzes un prostaglandīnu sintēzes inhibīcija CNS. Paracetamolam nav gandrīz nekādas ietekmes uz prostaglandīnu sintēzi iekaisuma vietās, tādēļ tam ir mazizteikta pretiekaisuma iedarbība. Savas vājās ietekmes uz prostaglandīnu sintēzi perifērajos audos dēļ tas izraisa mazāk nevēlamo blakusparādību kuņģa-zarnu traktā, salīdzinot ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Paracetamola antipirētiskā ietekme pamatojas tā tiešajā ietekmē uz ķermeņa temperatūras regulācijas centru hipotalāmā. Paracetamols netieši pastiprina siltuma izdalīšanu, jo izraisa perifēro asinsvadu vazodilatāciju un veicina asins cirkulāciju un svīšanu.

Pseidoefedrīns ir simpatomimētisks amīns ar tiešu un netiešu ietekmi uz adrenergiskajiem receptoriem. Tas darbojas kā β -adrenergisko receptoru agonists sirdī un bronhu gludajā muskulatūrā un kā perifēro α -adrenergisko receptoru agonists, tas netieši ietekmē neiromediatoru (norepinefrīna) atbrīvošanu no adrenergiskajiem neironiem.

Elpošanu caur degunu pseidoefedrīns uzlabo, jo tam ir tieša agonistiska ietekme uz elpošanas ceļu glotādas asinsvadu gludās muskulatūras α -adrenergiskajiem receptoriem. Dilatēto arteriolu konstrikcija samazina asins plūsmu deguna un rīkles glotādā un tūsku, tādējādi samazinot deguna aizlikumu un samazinot izdalījumus no deguna.

Salīdzinot ar efedrīnu, tas daudz mazākā izteiktā stimulē β -adrenergiskos receptorus. Pseidoefedrīnam ir viegla stimulējoša ietekme uz CNS. Lietojot terapeitiskās devās, tas praktiski nepaaugstina asinsspiedienu.

Dekstrometorfāns ir kodeīna analoga levorfanola D izomērs. Tas centrāli ietekmē klepus centru, paaugstinot klepus refleksa sliekšni. Tādējādi tas atvieglo kairinošu klepu, kas saistīts ar rīkles kairinājumu saaukstēšanās gadījumā. Aktīvās vielas pretklepus efekts ir aptuveni līdzvērtīgs kodeīna pretklepus efektam, bet dekstrometorfānam nav ievērojamas pretsāpju ietekmes, tas neinhibē elpošanas centru un neizraisa atkarību.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības***Paracetamols***Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas ieņemšanas *paracetamols* ātri un pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 15 - 90 minūtes pēc ieņemšanas atkarībā no zāļu formas.

Biopieejamība ir aptuveni 80%.

Izkliede

Paracetamols ātri un salīdzinoši vienmērīgi izplatās organismā. Izkliedes tilpums ir 0,8 - 1,36 l/kg ķermeņa masas. Tas vāji saistās ar proteīniem (aptuveni 10%), izņemot pārdozēšanas gadījumus (20 - 50% aktīvās vielas).

Biotransformācija

Paracetamols metabolizējas galvenokārt aknās, ļoti neliels daudzums arī zarnās un nierēs. Galvenais metabolizēšanās ceļš ir konjugātu veidošana ar glikuronskābni un sērskābi.

Lietojot parastajās devās, paracetamols metabolizējas par sulfātiem un glikuronīdiem. Neliels daudzums aktīvās vielas tiek pārveidots par N-acetil-p-benzohinonimīnu, kas ir ļoti reaktīvs metabolīts un kuram piemīt toksiska ietekme uz aknu šūnām. Parasti tas šūnā ātri saistās ar glutatīonu un konjugētā veidā tiek izdalīts caur nierēm. Pārdozējot veidojas lielāks daudzums N-acetil-p-benzohinonimīna. Beidzoties glutatīona krājumiem, atlikušie toksiskie metabolīti kovalenti saistās ar dzīvās šūnas sastāvdaļām un izraisa akūtu aknu nekrozi.

Plazmas eliminācijas pusperiods svārstās no 1,5 līdz 3 stundām (vidējais eliminācijas pusperiods ir 2,3 stundas).

Vecāka gadagājuma cilvēkiem vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir tāds pats (2,17 stundas), tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar hroniskām aknu slimībām bez paasinājuma var droši lietot paracetamolu terapeitiskajās devās. Pacientiem ar aknu mazspēju daži autori iesaka garākus intervālus starp paracetamola ieņemšanas reizēm.

Eliminācija

Ļoti neliels paracetamola daudzums (2-5%) tiek izvadīts caur nierēm neizmainītā veidā. Pārsvārā tas tiek izvadīts ar urīnu glikuronīdu (55-60%) un sulfātu (30-35%) veidā. Ļoti neliels daudzums tiek izvadīts ar žulti. Aptuveni 90% paracetamola tiek izvadīts no organisma 24 stundu laikā.

Pseidoefedrīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas *pseidoefedrīns* ātri un labi uzsūcās no zarnu trakta (>95%). Deguna aizlikumu mazinošais efekts parādās 15 - 30 minūšu laikā un sasniedz maksimumu 30 - 60 minūtes pēc zāļu ieņemšanas, atkarībā no zāļu formas.

Izkliede

Izkliedes tilpums svārstās starp 2,4 - 2,6 l/kg ķermeņa masas.

Biotransformācija

Pseidoefedrīns pilnībā metabolizējas aknās N-demetilācijas ceļā.

Eliminācija

24 stundu laikā 70 - 90% ieņemtās devas neizmainītā veidā izdalās ar urīnu, pārējais izdalās metabolītu veidā. 1 - 6% aktīvās vielas izdalās aktīvā metabolīta norpseidoefedrīna veidā, kas stimulē centrālo nervu sistēmu. Eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no urīna pH: ja pH ir 5,5 - 6, tad eliminācijas pusperiods ir 9 - 16 stundas. Tas var pagarināties līdz 50 stundām sārmaina urīna gadījumā un saīsināties līdz 1,5 stundām ļoti skāba urīna gadījumā.

Pseidoefedrīns izdalās mātes pienā. Aktīvās vielas līmenis mātes pienā divas līdz trīs reizes pārsniedz līmeni asins plazmā.

Tā kā pseidoefedrīns un tā metabolīti, galvenokārt, tiek izdalīti caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepieciešama devas pielāgošana.

Dekstrometorfāns

Uzsūkšanās un izkliede

Dekstrometorfāns pēc iekšķīgas ieņemšanas ātri uzsūcās. Efekts parādās jau 15 - 30 minūtes pēc

ieņemšanas, maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot pēc 2,5 stundām. Pēc vienreizējas devas iekšķīgas ieņemšanas efekts saglabājas 5 - 6 stundas.

Biotransformācija

Uzņemot dekstrometorfānu iekšķīgi, tam ir ātrs un izteikts presistēmiskais metabolisms aknās. Dekstrometorfāns tiek metabolizēts aknās oksidatīvas O- un N-demetilācijas ceļā un tad konjugēts ar glikuronskābi un sērskābi. Brīvprātīgu cilvēku grupā noteikts, ka dekstrometorfāna farmakokinētiku galvenokārt nosaka ģenētiski kontrolēta O-demetilācija (CYD2D6).

Konstatēts, ka šim oksidācijas procesam ir dažādi fenotipi, kas savukārt ir pamatā izteiktām farmakokinētikas atšķirībām starp indivīdiem. Nemetabolizēts dekstrometorfāns kopā ar trīs demetilētiem morfināna metabolītiem – dekstrorfānu (zināms arī kā 3-hidroksi-N-metilmorfināns), 3-hidroksimorfinānu un 3-metoksimorfinānu – konstatēti kā konjugēti metabolisma produkti urīnā.

Dekstrorfāns, kam ir arī pretklepus darbība, ir galvenais metabolīts. Dažiem indivīdiem metabolisms norit daudz lēnāk un asinīs, kā arī urīnā dominē galvenokārt neizmainīts dekstrometorfāns. Starp baltās rases eiropiešiem aptuveni 10% cilvēku slikti metabolizē šīs zāles, tādēļ tiem var būt daudz augstāks zāļu līmenis asinīs, kā rezultātā tiem ir augstāks toksiskās ietekmes risks.

Eliminācija

24 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas vairāk nekā 85% ieņemtās devas tiek izdalīti ar urīnu brīvu vai konjugētu metabolītu veidā un ļoti neliels daudzums neizmainītas aktīvās vielas veidā. Dekstrometorfāna un dekstrorfāna eliminācijas pusperiodi ir attiecīgi 1,4 - 3,9 un 3,4 - 5,6 stundas.

Tā kā galvenais aktīvais metabolīts dekstrorfāns tiek izdalīts caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepieciešama devas pielāgošana.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc iekšķīgas *paracetamola* lietošanas LD₅₀ vērtība variē starp 295 un 1212 mg/kg ķermeņa masas pelēm un žurkām pārsniedz 4 g/kg ķermeņa masas. Suņiem iekšķīgi lietota *paracetamola* LD₅₀ vērtība ir 2404 mg/kg ķermeņa masas un letālā deva pēc intravenozas ievades bija aptuveni 826 mg/kg ķermeņa masas. Ilgstoša ļoti lielu *paracetamola* devu lietošana (1–7 g/kg ķermeņa masas dienā) laboratorijas dzīvniekiem izraisīja aknu un nieru bojājumu.

Pētījumi, kuros izmantoti pieņemtie standarti, toksicitātes novērtēšanai reprodukcijā un attīstībai nav pieejami. Nav atklāta arī nekāda veida kancerogēna un mutagēna ietekme.

Ietekmi neklīniskajos pētījumos novēroja tikai pie devām, kas ievērojami pārsniedza maksimālo devu cilvēkam, tādējādi tai ir maza nozīme klīniskajā praksē.

Pseidoefedrīna hidrohlorīds ir vidēji toksisks laboratorijas dzīvniekiem. Iekšķīgi lietota *pseidoefedrīna* hidrohlorīda LD₅₀ vērtība pelēm ir 371 mg/kg ķermeņa masas. Parenterāli lietoti 75 mg/kg ķermeņa masas trušiem, 371 mg/kg ķermeņa masas žurkām un 400 mg/kg ķermeņa masas pelēm neizraisīja mirstību. Aktīvā viela samazina ķermeņa masas pieaugumu un barības uzņemšanu grūsnām žurkām un tai nav teratogēnas ietekmes uz augli (tā samazina ķermeņa masas pieaugumu un neietekmē pārkaulošanos). Saskaņā ar Nacionālo toksikoloģijas programmu (NTP- *National Toxicology Program*), Starptautisko vēža izpētes aģentūru (IARC- *International Agency for Research on Cancer*) un Arodslimību drošības un veselības aģentūru (OSHA- *Occupational Safety and Health Agency*), *pseidoefedrīna hidrohlorīds* nav kancerogēns. Literatūrā nav pieejami dati par atkārtotu devu toksicitāti un mutagenitāti.

LD₅₀ vērtība, kas pieaug no 125 līdz 423 mg/kg ķermeņa masas pēc iekšķīgas vai subkutānas *dekstrometorfāna hidrobromīda* lietošanas laboratorijas dzīvniekiem uzrādīja vidēji izteiktu aktīvās vielas toksicitāti. Pēc intravenozas ievades LD₅₀ vērtība ir zem 30 mg/kg ķermeņa masas. Augstām dekstrometorfāna hidrobromīda devām ir neiroprotektīva un neirotoksiska ietekme (vispārēja aktivitātes pazemināšanās, krampji, elpošanas nomākums). ED₅₀ neizraisa uzvedības izmaiņas. Aktīvā viela darbojas centrāli iegarenajās smadzenēs, paaugstinot klepus refleksa sliekšni. Literatūrā nav pieejami dati par atkārtotu devu toksicitāti, mutagenitāti un ietekmi uz reproduktīvo funkciju. Saskaņā ar Nacionālās toksikoloģijas programmas (NTP- *National Toxicology Program*), Starptautiskās vēža izpētes aģentūras (IARC- *International Agency for Research on Cancer*) un Arodslimību drošības un veselības aģentūras (OSHA- *Occupational Safety and Health Agency*) viedokli dekstrometorfāns nav kancerogēns.

Saskaņā ar iepriekšminēto informāciju paracetamola, pseidoefedrīna hidrohlorīda un dekstrometorfāna bromīda preklīnisko ietekmi novēroja tikai pie devām, kas ievērojami pārsniedza maksimālo devu cilvēkam, tādējādi tai ir maza nozīme klīniskajā praksē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Preželatinizēta ciete
Talks
Kukurūzas ciete
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Hinolīndzeltenā krāsviela (E104)
Indigotīns (E132)
Makrogols 6000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojuums (Al folija, PVH/PVDH folija): 12 apvalkotās tabletes (1 blisteriepakojuums) kastītē.

Blisteriepakojuums (Al folija, PVH/PVDH folija): 24 apvalkotās tabletes (2 blisteriepakojuumi pa 12 tabletēm) kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

03-0210

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 10. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.