ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Colmed 500 mg/30 mg/15 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur: 500 mg paracetamola (*Paracetamolum*), 30 mg pseidoefedrīna hidrohlorīda (*Pseudoephedrini hydrochloridum*) un 15 mg dekstrometorfāna hidrobromīda (*Dextromethorphanum hydrobromidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Katra apvalkotā tablete satur 0,8 mg tartrazīna (E 102).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.
Dzeltenas, apaļas, apvalkotās tabletes.

Tabletes izmērs ir aptuveni 12 mm x 8 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Saaukstēšanās vai gripas simptomu mazināšana (drudzis, kakla, galvas vai muskuļu sāpes, aizlikts deguns, sauss klepus).

Colmed ir paredzēts pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem
1–2 tabletes 3–4 reizes dienā. Katru dienu var lietot ne vairāk kā 8 tabletes.

Pediatriskā informācija
Colmed nedrīkst lietot bērni un pusaudži (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja simptomi saglabājas ilgāk par 3 dienām vai stāvoklis pasliktinās, pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Gados vecāki pacienti
Pieredze liecina, ka paracetamola pieaugušo deva ir piemērota gados vecākiem pacientiem. Tomēr novājinātiem, nekustīgiem, gados vecākiem cilvēkiem var būt piemērota devas un lietošanas biežuma samazināšana.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zāles ir jālieto piesardzīgi. Smagas nieru mazspējas gadījumā zāles ir kontrindicētas.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pirms šo zāļu lietošanas jākonsultējas ar ārstu.

Lietojot paracetamolu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams samazināt devu un pagarināt minimālo intervālu starp devām vismaz līdz 6 stundām.

GFĀ	Deva
10-50 ml/min	500 mg ik pēc 6 stundām
<10 ml/min	500 mg ik pēc 8 stundām

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2000 mg, ja ārsts nav norādījis savādāk, šādos gadījumos:
- pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg;
- aknu darbības traucējumi;
- hronisks alkoholisms;
- dehidratācija;
- hroniski nepietiekams uzturs.

Nepārsniegt norādīto devu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai Žilbēra sindromu zāles ir jālieto piesardzīgi. Deva jāsamazina un jāpalielina intervāls starp zāļu lietošanas reizēm.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pirms šo zāļu lietošanas jākonsultējas ar ārstu.

Hronisks alkoholisms
Regulāra alkohola lietošana var samazināt paracetamola toksicitātes slieksni. Šiem pacientiem minimālam starplaikam starp devu lietošanas reizēm ir jābūt 8 stundām. Dienas laikā nedrīkst lietot vairāk kā 2 g paracetamola.

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai. Zāles jālieto, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Šīs zāles ir kontrindicētas:
- ja pacientam ir paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ja pacients lieto citas zāles, kas satur paracetamolu;
- ja pacients lieto vai pēdējo divu nedēļu laikā ir lietojis monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus un citus simpatomimētiskus dekongestantus, bēta blokatorus (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- ja pacientam ir smaga aknu un nieru mazspēja;
- ja pacientam ir smaga un nekontrolēta arteriāla hipertensija;
- ja pacientam ir išēmiska sirds slimība un citas nopietnas sirds un asinsvadu slimības (piemēram, anamnēzē miokarda infarkts vai insults);
- ja pacientam ir cukura diabēts;
- ja pacientam ir feohromocitoma;
- ja pacientam ir glaukoma;
- ja pacientam ir hipertireoze;
- ja pacientam ir bronhiālā astma;
- ja pacientam ir urīna aizture (ieskaitot prostatas hiperplāzijas gadījumus);
- grūtniecības un barošanas ar krūti periodā;
- lietošana bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā zāles satur paracetamolu, piesardzība jāievēro pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (ķermeņa masas zuduma, nepietiekama uztura, C hepatīta vīrusa, HIV dēļ), alkohola lietotājiem, CYP450 (rifampicīns, barbiturāti, karbamazepīns) un pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Ja visa dienas deva tiek lietota vienā reizē, paracetamols var izraisīt aknu bojājumus. Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri saņem antikoagulantus. Šo zāļu lietošanas laikā ir aizliegts lietot alkoholu. Gados vecākiem cilvēkiem (> 60 gadiem) un onkoloģiskiem pacientiem paracetamola eliminācijas pusperiods ir ilgāks, tāpēc šīm pacientu grupām ir jāpievērš īpaša uzmanība.

Īpaši piesardzīgi paracetamols jāordinē šādos gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu):

- aknu darbības traucējumi;
- hronisks alkoholisms;
- nieru mazspēja (GFĀ ≤50 ml/min);
- Žilbēra sindroms (nehemolītiskā dzelte);
- vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē aknu darbību;
- glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficīts;
- hemolītiskā anēmija;
- glutationa deficīts;
- dehidratācija;
- hroniski nepietiekams uzturs;
- ķermeņa masa līdz 50 kg;
- gados vecāki cilvēki.

Pacientiem ar sirds aritmiju, emfizēmu, ar paaugstinātu acs iekšējo spiedienu šīs zāles pseidoefedrīna klātbūtnes dēļ ir jālieto piesardzīgi. Tāpat ir jāievēro piesardzība, ja tiek lietotas prettrauksmes zāles, tricikliskie antidepresanti, pretsēnīšu līdzekļi; daži dopinga testi var dot pozitīvus rezultātus pseidoefedrīna klātbūtnes dēļ. Vienlaicīga pseidoefedrīna lietošana ar kofeīnu saturošiem produktiem ir bīstama (simpatomimētiskas iedarbības dēļ). Simpatomimētisko līdzekļu pārdozēšana pacientiem, kas ir vecāki par 60 gadiem, var izraisīt halucinācijas, CNS nomākumu, krampjus un nāvi.

Išēmisks kolīts
Ziņots par dažiem išēmiskā kolīta gadījumiem, lietojot pseidoefedrīnu. Ja rodas pēkšņas sāpes vēderā, rektāla asiņošana vai citi išēmiskā kolīta simptomi, pseidoefedrīna lietošana ir jāpārtrauc un jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības.

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.

Smagas ādas reakcijas
Lietojot pseidoefedrīnu saturošas zāles, iespējamas 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, Colmed lietošana jāpārtrauc un nepieciešamības gadījumā atbilstoši jārīkojas.

Šīs zāles nedrīkst lietot hroniska klepus ar gļotu sekrēciju ārstēšanai dekstrometorfāna klātbūtnes dēļ. Nav atļauts lietot pacientiem ar elpošanas mazspēju, bronhiālo astmu vai pacientiem ar paaugstinātu elpošanas mazspējas risku. Ir ziņots par dekstrometorfāna ļaunprātīgas lietošanas un atkarības izraisīšanas gadījumiem. Pieaugušajiem līdz trīsdesmit gadu vecumam, kā arī pacientiem ar atkarību no narkotikām anamnēzē vai psihoaktīvām vielām ir ieteicams lietot šīs zāles ar īpašu piesardzību.

Pacientiem, kurus ārstē ar simpatomimētiskiem līdzekļiem, vai zālēm, kas kavē CNS darbību, dekstrometorfānu saturošas zāles jālieto piesardzīgi.

Citohroms P450 2D6 metabolizē dekstrometorfānu aknās. Šī enzīma darbību nosaka ģenētiskās īpašības. Apmēram 10 procentiem iedzīvotāju ir vāja CYP2D6 metabolisma aktivitāte. Pacientiem ar vājo CYP2D6 metabolismu un pacientiem, kas saņem CYP2D6 inhibitorus, dekstrometorfāna iedarbība var būt palielināta un/vai var aizņemt ilgstošāku laika periodu. Tādēļ pacientiem ar sliktu CYP2D6 metabolismu un pacientiem, kuri saņem CYP2D6 inhibitorus, dekstrometorfāns ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms
Ir ziņots par serotonerģisku iedarbību, tostarp potenciāli dzīvībai bīstamu serotonīna sindroma attīstību, lietojot vienlaicīgi dekstrometorfānu ar serotonerģiskiem līdzekļiem, piemēram, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSAI), zālēm, kas pasliktina serotonīna metabolismu (tostarp monoamīnoksidāzes 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 Colmed ir jāpārtrauc.

Palīgvielas
Šīs zāles satur azokrāsvielu (tartrazīnu - E102). Var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paracetamols
Šīs zāles nedrīkst lietot kombinācijā ar citām paracetamolu saturošām zālēm. Ja kopā ar šīm zālēm tiek lietots holestiramīns, tas palēnina paracetamola uzsūkšanos. Tādēļ, ja ir nepieciešama maksimāla analgēzija, holestiramīnu nevajadzētu lietot vienu stundu pirms šo zāļu lietošanas.

Zāles, kas paātrina kuņģa iztukšošanos (piemēram, metoklopramīds vai domperidons), samazina paracetamola uzsūkšanos, un zāles, kas palēnina kuņģa iztukšošanos (piemēram, propantelīns), var aizkavēt paracetamola uzsūkšanos.

Ja vienlaicīgi tiek lietots paracetamols un zidovudīns (AZT), tad var palielināties zidovudīna toksicitāte kaulu smadzenēs.

Paracetamols var pastiprināt antikoagulantu (kumarīna atvasinājumi) iedarbību.

Vienlaicīga paracetamola lietošana ar zālēm, kas palielina metabolismu aknās, piemēram, ar dažām miega zālēm vai pretepilepsijas līdzekļiem, piemēram, fenobarbitālu, fenitoīnu un karbamazepīnu, pat ieteicamās paracetamola devas gadījumā var izraisīt aknu bojājumus.

Alkohola lietošana kopā ar paracetamolu var radīt toksisku metabolītu, kas izraisa hepatocelulāru nekrozi un var izraisīt aknu mazspēju.

Vienlaicīga paracetamola un hloramfenikola lietošana var palielināt hloramfenikola koncentrāciju plazmā.

Tropisetrons un granisetrons pilnībā bloķē paracetamola pretsāpju iedarbību.

Prettuberkulozes zāles rifampicīns un izoniazīds var pastiprināt paracetamola hepatotoksicitāti.

Probenecīds samazina paracetamola klīrensu, tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā paracetamola deva būtu jāsamazina.

Paracetamola lietošana kopā ar imatinibu var palielināt aknu bojājumu risku.

Pretsēnīšu līdzekļi, kas satur imidazolu (piemēram, klotrimazols, mikonazols, sulkonazols, tiokonazols un ketokonazols), selektīvi neinhibē CYP P450 un var pastiprināt paracetamola hepatotoksisko iedarbību.

Nav ieteicams vienlaikus lietot neselektīvos nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus un paracetamolu, īpaši lielākās devās, jo ir palielināts kuņģa-zarnu trakta blakusparādību risks.

Pseidoefedrīns
Vienlaicīga albuterola lietošana var palielināt kardiovaskulāras blakusparādības, piemēram, sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena paaugstināšanos vai radīt neregulāru sirds ritmu.

Vienlaicīga pseidoefedrīna un citu simpatomimētisko līdzekļu, piemēram, dekongestantu, triciklisko antidepresantu (piem., amitriptilīna), ēstgribu nomācošu līdzekļu un amfetamīnam līdzīgu līdzekļu vienlaicīga lietošana var palielināt kardiovaskulāro blakusparādību rašanās risku.

Amonija hlorīds palielina pseidoefedrīna eliminmāciju un samazina eliminācijas pusperiodu.

Skābes līmeni pazeminošas zāles var palielināt pseidoefedrīna absorbciju.

Pseidoefedrīns var pastiprināt monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI, ieskaitot moklobemīdu un brofaromīnu) iedarbību un izraisīt hipertensīvu krīzi.

Pseidoefedrīns var mijiedarboties ar halogenētajiem anestēzijas līdzekļiem, piemēram, ciklopropānu, halotānu, enflurānu, izoflurānu. Pseidoefedrīna ievadīšana pirms anestēzijas ar hloroformu, ciklopropānu, halotānu vai trihloretilēnu vai neilgi pēc tās var palielināt smagas ventrikulāras aritmijas risku. Tas īpaši attiecas uz pacientiem ar sirds slimībām, jo šie anestēzijas līdzekļi palielina simpatomimētisko līdzekļu iedarbību uz miokardu.

Pseidoefedrīns samazina bēta blokatoru un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību un var mainīt digoksīna un sirds glikozīdu iedarbību, palielinot neregulāras sirdsdarbības vai sirdslēkmes risku.

Vienlaicīgi lietojot melnā graudu alkaloīdus (ergotamīnu un metilsergīdu), var palielināties ergotisma risks.

Vienlaicīga lietošana ar citrātiem var kavēt urīna izvadīšanu un pagarināt pseidoefedrīna darbības laiku.

Pseidoefedrīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar furazolidonu.

Ja vienlaikus lieto pseidoefedrīnu un linezolīdu, tas var palielināt hipertensijas risku.

Lokāla kokaīna un pseidoefedrīna vienlaicīga lietošana var palielināt viena vai abu zāļu kardiovaskulāro iedarbību un blakusparādību risku.

Ja pseidoefedrīnu lieto kopā ar nitrātiem, tas var mazināt šo zāļu vazodilatējošo iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar rauvolfijas alkaloīdiem var nomākt pseidoefedrīna iedarbību, samazinot kateholamīnu krājumus.

Vienlaicīga lietošana ar vairogdziedzera hormoniem, var pastiprināt šo zāļu vai pseidoefedrīna iedarbību. Lietojot simpatomimētiskas zāles pacientiem ar koronāro artēriju slimību, vairogdziedzera hormoni palielina koronāro artēriju mazspējas risku.

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, aritmiju).

Dekstrometorfānu nedrīkst lietot pacienti, kas lieto selektīvus serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSAI) serotonīna sindroma (drudzis, hipertensija, aritmijas) dēļ.

Dekstrometorfāns tiek plaši metabolizēts ar CYP2D6 starpniecību un tas ir pakļauts pirmā loka metabolismam. Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2D6 enzīma inhibitoriem var vairākas reizes paaugstināt dekstrometorfāna koncentrāciju organismā. Tā rezultātā palielinās toksisku dekstrometorfāna izraisītu reakciju attīstības risks (uzbudinājums, dezorientācija, trīce, bezmiegs, caureja un elpošanas nomākums), kas noved pie serotonīna sindroma. Spēcīgie CYP2D6 inhibitori ir fluoksetīns, paroksetīns, hinidīns un terbinafīns. Dekstrometorfāna lietošana kopā ar hinidīnu, paaugstina koncentrāciju plazmā līdz pat 20 reizēm, tas palielina nevēlamu CNS blakusparādību attīstības biežumu.
Amiodarons, flekainīds, propafenons, sertralīns, bupropions, metadons, cinakalcets, haloperidols, perfenazīns un tioridazīns arī līdzīgi ietekmē dekstrometorfāna metabolismu. Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga CYP2D6 inhibitoru un dekstrometorfāna lietošana, pacients jānovēro un nepieciešamības gadījumā jāsamazina dekstrometorfāna deva.

CNS nomācoša iedarbība var rasties, lietojot vienlaicīgi ar alkoholu, antihistamīna līdzekļiem, psihotropiem līdzekļiem un citām CNS nomācošām zālēm.

Greipfrūtu sula palielina dekstrometorfāna un tā metabolītu biopieejamību un absorbciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Colmed nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Colmed nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3.apakšpunktu).

Pieejamie dati par katras atsevišķas sastāvdaļas iespējamo ietekmi uz grūtniecību un bērna barošanu ar krūti ir aprakstīti zemāk.

Grūtniecība
Paracetamols
Liels daudzums datu par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisošu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, taču jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laika periodu un iespējami retāk.

Pseidoefedrīns
Dati par pseidoefedrīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pirmajā grūtniecības trimestrī pseidoefedrīna lietošana ir kontrindicēta un tā lietošana nav ieteicama pārējā grūtniecības laikā.

Dekstrometorfāns
Nav pietiekamu datu par dekstrometorfāna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai augļa veselību.

Barošana ar krūti
Paracetamols
Tā kā 100 ml mātes piena ir mazāk nekā 0,1% devas, paracetamola dēļ barošanu ar krūti nevajadzētu pārtraukt.

Pseidoefedrīns
Pseidoefedrīns izdalās mātes pienā, tāpēc šīs zāles nav ieteicams lietot mātēm, kas baro bērnu ar krūti, jo zīdaiņiem simpatomimētisku līdzekļu blakusparādību risks ir lielāks nekā pieaugušajiem, īpaši jaundzimušajiem un priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem.

Dekstrometorfāns

Netika pētīta ne dekstrometorfāna izdalīšanās ar pienu, ne tā ietekme uz zīdaiņiem, kas baroti ar krūti.

Fertilitāte
Zāļu ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Colmed nenozīmīgi vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Terapijas laikā var rasties miegainība, reibonis vai halucinācijas. Ja rodas šie simptomi, jāizvairās no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas datubāzei un blakusparādību biežuma iedalījumam: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Ļoti reti: agranulocitoze, trombocitopēnija, pancitopēnija, leikopēnija, neitropēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Reti: paaugstinātas jutības reakcijas: angioedēma, anafilaktiskas reakcijas.

Psihiskie traucējumi
Nav zināmi: halucinācijas (īpaši bērniem).

Nervu sistēmas traucējumi
Nav zināmi: miegainība, reibonis.

Sirds funkcijas traucējumi
Nav zināmi: paātrinātā sirdsdarbība (tahikardija).

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Nav zināmi: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Ļoti reti: astmas epizodes.

Kuņģa–zarnu trakta traucējumi
Reti: slikta dūša, vemšana.
Nav zināmi: išēmisks kolīts.

Aknu un / vai žults izvades sistēmas traucējumi
Ļoti reti: aknu bojājumi, parasti pārdozēšanas dēļ.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Reti: alerģiskas ādas reakcijas, ādas apsārtums, izsitumi.
Nav zināmi: smagas ādas reakcijas, tai skaitā akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (*acute generalised exanthematous pustulosis - AGEP*).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Ļoti reti: nieru kolikas, nieru nekroze, akūta nieru mazspēja, urolitiāze, urinācijas traucējumi, urīna aizture, īpaši pacientiem ar prostatas hiperplāziju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Retāk: nogurums.

Acu bojājumi
Nav zināmi: išēmiska redzes nerva neiropātija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Zāles satur trīs aktīvās vielas. Pārdozēšanas simptomus var izraisīt viena vai visas šīs vielas.

Paracetamols

Gados vecākiem cilvēkiem, maziem bērniem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, hroniska alkoholisma gadījumos, pacientiem ar hronisku nepietiekamu uzturu un pacientiem, kuri lieto enzīmus inducējošas zāles pastāv paracetamola intoksikācijas risks. Pārdozēšana var izraisīt letālu iznākumu. Skatīt arī 5.2. apakšpunktu.

Simptomi
Paracetamola intoksikācijas simptomi ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums un sāpes vēderā, un šie simptomi parasti parādās 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Pārdozējot paracetamolu 140 mg / kg, aknu citolīzes rezultātā var rasties viegli izteikti aknu bojājumi. Sākot ar 200 mg / kg, var rasties smagi aknu bojājumi, kā rezultātā rodas aknu šūnu mazspēja, metaboliskā acidoze un encefalopātija, kas var izraisīt komu un nāvi. Vienlaikus ir novērots paaugstināts aknu transamināžu (ASAT un ALAT), laktāta dehidrogenāzes un bilirubīna līmenis kopā ar zemāku protrombīna līmeni, kas var rasties 12 līdz 48 stundas pēc lietošanas. Aknu bojājumu klīniskās izpausmes vispirms parasti ir redzamas tikai pēc divām dienām un maksimumu sasniedz pēc 4 līdz 6 dienām.

Ārstēšana
Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams nodrošināt tūlītēju medicīnisko palīdzību, pat ja nenovēro pārdozēšanas simptomus. Pēc pārdozēšanas jāpaņem asins paraugs, lai noteiktu paracetamola koncentrāciju plazmā. Tā jānosaka pēc 4 stundām vai pēc izmeklējumu veikšanas (agrāk noteikta koncentrācija var būt nepatiesa).
Ja pārdozēšanas terapija uzsākta 1 stundas laikā kopš pārdozēšanas, jāapsver kuņģa skalošana un aktivētās ogles lietošana.
Ārstēšana ietver antidota N-acetilcisteīna (NAC) vai metionīna ievadīšanu intravenozi vai iekšķīgi (ja to veic, nelieto aktivēto ogli), ja iespējams, līdz 10. stundām pēc pārdozēšanas. Tomēr NAC var uzlabot prognozi pat līdz 36 stundām pēc pārdozēšanas, ja paracetamola koncentrācija joprojām ir pierādāma. Turpmāka ārstēšana ir simptomātiska.
Ārstēšanas sākumā jāveic aknu laboratorijas testi, kas jāatkārto ik pēc 24 stundām.
Vairumā gadījumu aknu transamināžu līmenis normalizēsies vienas līdz divu nedēļu laikā, pilnībā atjaunojot aknu darbību. Tomēr ļoti retos gadījumos var būt nepieciešama aknu transplantācija.

Pseidoefedrīna hidrohlorīds

Simptomi
Pseidoefedrīna pārdozēšana izraisa pārmērīgas centrālās nervu sistēmas uzbudinājuma simptomus, piemēram, aizkaitināmību, nemieru vai tremoru. Var parādīties nistagms, miega traucējumi, slikta dūša un vemšana, retos gadījumos halucinācijas. Ziņots par paaugstinātu arteriālo asinsspiedienu, tahikardiju, krampjiem, urinācijas traucējumiem un elpošanas mazspēju.

Ārstēšana

Smagas pārdozēšanas gadījumā jākontrolē radušies krampji; diazepāmu var lietot kā pretkrampju un sedatīvu līdzekli. Jānodrošina elpošana. Bēta-blokatorus var lietot, lai novērstu iespējamo tahikardiju, aritmiju un hipokaliēmiju.
Pseidoefedrīna eliminmāciju var paātrināt, veicinot diurēzi vai veicot hemodialīzi.

Dekstrometorfāna hidrobromīds

Simptomi
Dekstrometorfāna pārdozēšana var būt saistīta ar sliktu dūšu, vemšanu, distoniju, uzbudinājumu, apjukumu, miegainību, stuporu, nistagmu, kardiotoksicitāti (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.

Ārstēšana
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: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi, paracetamols, kombinācijas, izņemot psiholeptiskos līdzekļus, ATĶ kods: N02BE51.

Paracetamols
Paracetamolam piemīt pretsāpju un temperatūru pazeminoša iedarbība.
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 maz izteikta 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
Pseidoefedrīns ir simpatomimētisks līdzeklis ar tiešu un netiešu ietekmi uz adrenerģiskajiem receptoriem. Tas darbojas kā β-adrenerģisko receptoru agonists sirdī un bronhu gludajā muskulatūrā un kā perifēro α-adrenerģisko receptoru agonists, tas netieši ietekmē neiromediatoru (norepinefrīna) atbrīvošanu no adrenerģiskajiem neironiem.
Elpošanu caur degunu pseidoefedrīns uzlabo, jo tam ir tieša agonistiska ietekme uz elpošanas ceļu gļotādas asinsvadu gludās muskulatūras α-adrenerģiskajiem receptoriem. Dilatēto arteriolu konstrikcija samazina asins plūsmu deguna un rīkles gļotādā un tūsku, tādējādi samazinot deguna aizlikumu un samazinot izdalījumus no deguna.
Salīdzinot ar efedrīnu, tas daudz mazāk stimulē β-adrenerģiskos receptorus. Pseidoefedrīnam ir viegla stimulējoša ietekme uz CNS. Lietojot terapeitiskās devās, tas praktiski nepaaugstina asinsspiedienu.

Dekstrometorfāns
Dekstrometorfāns ir kodeīna analogā levorfanola D–izomērs. Tā pretklepus iedarbību nodrošina iedarbība uz klepus centru iegarenajās smadzenēs, paaugstinot klepus refleksa slieksni. Tādējādi tas saaukstēšanās gadījumā mazina kairinošo klepu, kas saistīts ar rīkles kairinājumu. Aktīvās vielas

pretklepus iedarbība ir aptuveni līdzvērtīga kodeīna iedarbībai, bet dekstrometorfānam nav būtiskas pretsāpju iedarbības, tas nenomāc elpošanas centru un neizraisa atkarību.

Dekstrorfāns, dekstrometorfāna aktīvais metabolīts, antagonizē aminoskābju iedarbību uz N-metil-d-aspartāta (NMDA) receptoriem. Šī darbība var izraisīt disociatīvo efektu (piemēram, disforiju, halucinācijas, uzbudinājumu un sedāciju), ko novēro tie, kas ļaunprātīgi lieto lielas dekstrometorfāna devas. Kateholamīna atpakaļsaistes inhibīcijas rezultātā, NMDA receptoru antagonisms, kas piemīt dekstrometorfānam un tā metabolītiem, var izraisīt arī adrenerģisko iedarbību (piemēram, hipertensiju, tahikardiju un svīšanu), ko dažreiz novēro, lietojot lielas dekstrometorfāna devas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Paracetamols

Uzsūkšanās
Paracetamols ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 30 – 60 minūtēm. Pretsāpju efekts ilgst 4 stundas, bet pretdrudža no 6 līdz 8 stundām.

Izkliede
Terapeitiskās devās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir neliela, aptuveni 25%.

Biotransformācija
Pieaugušajiem paracetamols pārsvarā tiek metabolizēts aknās, galvenokārt glikuronīdu (50 - 60%) un sulfāta konjugātu veidā (25 - 30%). Tikai 1 – 4% paracetamola izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Aptuveni 5 – 8% no paracetamola devas tiek metabolizēti ar citohroma P450 sistēmas starpniecību (galvenokārt CYP2E1), iegūstot toksisku starpprodukta metabolītu N-acetil-p-benzohinonimīnu, kas izraisa toksisku iedarbību uz aknām. Parasti šis metabolīts tiek ātri neitralizēts ar glutationu, pārvēršot to merkaptopurīnskābē vai cisteīna konjugātā, kas izdalās ar urīnu. Tomēr N-acetil-p-benzohinonimīns var uzkrāties pēc paracetamola pārdozēšanas un izraisīt audu bojājumus.

Eliminācija
Paracetamols izdalās galvenokārt ar urīnu. 90% no lietotās devas izdalās caur nierēm 24 stundu laikā, galvenokārt glikuronīdu un sulfātu savienojumu veidā. Mazāk kā 5% izdalās neizmainītā veidā. Paracetamola metabolīti galvenokārt izdalās ar urīnu. Eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir no 2 līdz 4 stundām.

Pseidoefedrīns
Uzsūkšanās
Pēc iekšķīgas lietošanas pseidoefedrīns ātri un pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Iedarbība sākas 30 minūšu laikā un ilgst vismaz 4 stundas.

Izkliede
Dati par pseidoefedrīna saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām nav pieejami.

Biotransformācija
Tikai neliels daudzums perorāli lietojama pseidoefedrīna tiek metabolizēts aknās N- demetilēšanās ceļā, veidojoties aktīvam metabolītam, un lielākā daļa perorālās devas tiek izvadīta neizmainītā veidā.

Eliminācija
70–90% pseidoefedrīna izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Eliminācijas pusperiods ir 5 - 8 stundas.

Dekstrometorfāns

Uzsūkšanās
Dekstrometorfāns ātri un labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta.

Izkliede
Dati par dekstrometorfāna saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām nav pieejami.

Biotransformācija
Pēc iekšķīgas lietošanas dekstrometorfāns tiek ātri un aktīvi metabolizēts. Ģenētiski noteikts O–demetilēšanas process (CYP2D6) ir galvenais faktors, kas ietekmē dekstrometorfāna farmakokinētiku veseliem indivīdiem, kas brīvprātīgi piedalījās pētījumos. Paredzams, ka šim oksidācijas procesam būs dažādi fenotipi, un tāpēc farmakokinētiskās īpašības pacientiem var būt ļoti atšķirīgas. Nemetabolizēts dekstrometorfāns kopā ar trim tā demetilētiem morfinīna metabolītiem - dekstrorfānu (pazīstams arī kā 3-hidroksi-N-metilmorfinīns), 3-hidroksimorfinīnu un 3-metoksimorfinīnu - tika identificēti urīnā kā konjugāts. Galvenais metabolīts, kas arī nomāc klepus refleksu, ir dekstrorfāns. Dažiem cilvēkiem metabolisms ir lēnāks, un tāpēc asinīs un urīnā dominē neizmainītā dekstrometorfāna forma.

Eliminācija
Dekstrometorfāns tiek izvadīts ar urīnu kā neizmainītā, tā metabolītu veidā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumi ar paracetamola, pseidoefedrīna hidrohlorīda un dekstrometorfāna hidrohlorīda kombināciju nav veikti.

Paracetamols
Zemākā LD_{50} (letālās devas) vērtība tika novērota pelēm lietojot devu 310 mg/kg (subkutāni), un visaugstākā jūras cūciņām ar 2620 mg/kg. Pēc iekšķīgas zemas letālās devas lietošanas novērotas izmaiņas aknās, nierēs, urīnceļos, urīnpūslī, liesā, plaušās, krūtīs, elpceļos, tika novērota ataksija, atsāpināšana un mainīts miega laiks (tostarp izmaiņas iztaisnošanas refleksā). Paracetamols *Salmonella typhimurium* celmos nav mutagēns. Paracetamola kancerogenitātes pētījumi grauzējiem nav skaidri. Lietojot 800 mg/kg paracetamola dienā pelēm nav nozīmīgas ietekmes uz olnīcu vai embrija glutationa koncentrāciju vai embrija attīstību grūsnības laikā. Iesniegtie novērojumi attiecas uz ļoti lielām paracetamola devām, kuras nav ieteicamas klīniskos gadījumos, tāpēc paredzams, ka šādu notikumu risks cilvēkiem būs minimāls. Paracetamols lielās devās izraisa aknu un nieru nekrozi gan cilvēkiem, gan dzīvniekiem. Žurkām paracetamols izraisa ar dzimumu saistītu nefrotoksicitāti, hepatotoksicitāti un ar vecumu saistītu toksicitāti. Žurku tēviņiem, kuri divus gadus saņēma paracetamolu ar 600, 3000 vai 6000 ppm, kancerogenitāte netika novērota. Žurku mātītēm paracetamola kancerogēnais potenciāls bija nepārprotami pierādīts un bija balstīts uz palielinātu mononukleāro šūnu leikēmiju. Ievērojot spēkā esošos standartus, reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Pseidoefedrīns
Nosakot pseidoefedrīna hidrohlorīda vienas devas toksicitāti dzīvniekiem ziņotā LD_{50} vērtība pelēm bija 202 mg/kg pēc intraperitoneālas ievadīšanas un 371 mg/kg pēc perorālas ievadīšanas. ZBL testa (zema letāla deva) zemākā vērtība bija trušiem- 75 mg / kg un augstākā -800 mg / kg vardēm pēc parenterālas pseidoefedrīna hidrohlorīda ievadīšanas.
Šajos pētījumos netika ziņots par pseidoefedrīna hidrohlorīda toksicitāti.
Nav pieejami dati par genotoksicitāti. Nav pieejami kancerogēni dati par pseidoefedrīnu, bet efedrīna sulfāts (strukturāli līdzīgs medikaments pseidoefedrīnam ar līdzīgām farmakoloģiskām īpašībām) žurkām un pelēm neuzrādīja kancerogēnu potenciālu attiecīgi 10 un 27 mg / kg. Pētījumi ar žurkām ir parādījuši, ka pseidoefedrīna toksicitāte var būt saistīta ar spermatoģenēzi (spermas izmaiņas, spermatozoīdu skaita samazināšanās un apoptotiskās aktivitātes palielināšanās). Par pseidoefedrīna teratogēno iedarbību ir maz zināms.

Dekstrometorfāns
Nosakot dekstrometorfāna hidrobromīda vienas devas toksicitāti dzīvniekiem, ziņotā LD_{50} vērtība bija 15 mg / kg trušiem un 423 mg / kg žurkām. ZBL tests (zema letāla deva) suņiem pēc dekstrometorfāna hidrobromīda intravenozas injekcijas bija 30 mg/kg. Ievadot dekstrometorfāna hidrobromīda LD_{50} trijos veidos var rasties sekojošās toksiskas pazīmes: plaušas, krūškurvis vai elpošana (aizdusa, elpošanas nomākums, citas izmaiņas), maņu orgāni un īpašas maņas (midriāze-zīlītes paplašināšanās acs,

asarošanas acs, cita acs), uzvedība (muskuļu kontrakcija vai spastiskums, miegainība - aktivitātes nomākums, krampji vai ietekme uz krampju rašanās slieksni, stīvums). Nav pieejami dati par genotoksicitāti. Pēc 18 mēnešu testa ar žurkām ar devu aptuveni 6 mg / kg dienā (apmēram 24 reizes pārsniedzot drošu līmeni cilvēkiem) histopatoloģiskais novērtējums atklāja, ka dekstrometorfāns nebija kancerogēns. Pamatojoties uz atsevišķu hroniskas toksicitātes pētījumu, šī dekstrometorfāna deva bija mazāka par maksimāli pieļaujamo devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Povidons
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Preželatinizēta ciete
Krospovidons
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Stearīnskābe

Tablešu apvalks – pārklājuma sistēma - dzeltena
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Tartrazīns (E102)
Makrogols 400

Karnauba vasks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 ° C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH /Al blisteri kartona kastē.
Iepakojuma lielumi
6 apvalkotās tabletes (1 bilsteris)
10 apvalkotās tabletes (1 blisteris)
12 apvalkotās tabletes (1 blisteris)
20 apvalkotās tabletes (2 blisteri)
24 apvalkotās tabletes (2 blisteri)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40
50–507 Wrocław
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (–I)

21-0174

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 19. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024