

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Caffetin Cold filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg paracetamola, 30 mg pseudoefedrinklorida, 15 mg dekstrometorfanbromida i 60 mg askorbatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plave, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, dimenzija približno 20 × 8 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Caffetin Cold je indiciran za ublažavanje simptoma prehlade i gripe (glavobolja, bol u mišićima, grlobolja, curenje iz nosa, vrućica i suhi kašalj) u odraslih i djece starije od 12 godina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i djeca starija od 12 godina*

1 tableta do četiri puta na dan.

Razmak između dvije primjene lijeka ne smije biti kraći od 4 sata.

U osoba tjelesne težine iznad 50 kg maksimalna pojedinačna doza je 2 tablete, dok je maksimalna dnevna doza 2 tablete četiri puta na dan (8 tableta u razdoblju od 24 sata).

Trajanje primjene lijeka bez savjetovanja s liječnikom ograničeno je na 4 dana u odraslih i 3 dana u adolescenata zbog pseudoefedrinklorida u sastavu lijeka.

##### *Pedijatrijska populacija*

Caffetin Cold je kontraindiciran u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili Gilbertovim sindromom (obiteljskom hiperbilirubinemijom), potrebno je smanjiti dozu ili produžiti interval doziranja. Dnevna doza ne smije prelaziti 4 tablete (što odgovara 2 g/dan paracetamola), osim ako drugačije ne preporuči liječnik.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, osobito ako je prisutna i kardiovaskularna bolest.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je smanjiti dozu ili povećati razmak između svake primjene lijeka na najmanje 6 sati, osim ako drugačije ne preporuči liječnik.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

#### *Starije osobe*

Potreban je oprez, osobito u krhkih, nepokretnih starijih osoba ili u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 4 tablete (što odgovara 2 g/dan paracetamola) u sljedećim situacijama: osobe s tjelesnom težinom manjom od 50 kg, kronični alkoholizam, kronična pothranjenost (niske rezerve jetrenoga glutaciona) i dehidracija.

#### Način primjene

Kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teška hipertenzija ili nekontrolirana hipertenzija
- Koronarna arterijska bolest
- Teška akutna ili kronična bubrežna bolest/zatajenje bubrega
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Istodobna primjena i/ili razdoblje od 2 tjedna nakon primjene inhibitora monoaminooksidaze (MAO inhibitora)
- Istodobna primjena inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI)
- Teška respiratorna insuficijencija (npr. astma, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonija)
- Djeca mlađa od 12 godina (vidjeti dio 4.2).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Lijek treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom, srčanim oboljenjem, dijabetesom, jetrenim i bubrežnim oboljenjem, hipertireozom, povećanim intraokularnim tlakom ili povećanjem prostate, kao i u starijih ili iscrpljenih osoba. U tih skupina bolesnika lijek se smije primjenjivati uz prethodno savjetovanje s liječnikom.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu drugih lijekova koji sadrže paracetamol zbog mogućeg rizika od predoziranja. Predoziranje paracetamolom može uzrokovati zatajenje jetre te posljedično dovesti do transplantacije jetre ili smrti.

Bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje funkcije jetre ili bubrega moraju potražiti savjet liječnika prije uzimanja ovog lijeka.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina.. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje.

Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Prijavljeni su slučajevi zlouporabe i ovisnosti o dektrometorfanu. Posebice se preporučuje oprez u adolescenata i mladih odraslih osoba, kao i u bolesnika s anamnezom zlouporabe lijekova ili psihoaktivnih tvari.

Deskrometorfan se metabolizira jetrenim citokromom P450 2D6 (CYP2D6). Aktivnost ovog enzima

određuje se genetski, a otprilike 10% opće populacije su spori metabolizatori CYP2D6. Spori metabolizatori i bolesnici koji istodobno uzimaju inhibitore CYP2D6 mogu doživjeti prekomjerne i/ili produljene učinke dekstrometorfana. Stoga je potreban oprez u tih bolesnika (vidjeti također dio 4.5).

#### Serotoninski sindrom

Serotoninergički učinci, uključujući razvoj potencijalno životno ugrožavajućeg serotoninskog sindroma, zabilježeni su kod istodobne primjene dekstrometorfana i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), lijekovi koji ometaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze (MAOI)) i inhibitori CYP2D6.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, liječenje lijekom Caffetin Cold treba prekinuti.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) i sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (engl. *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS)

Kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin prijavljeni su slučajevi PRES-a i RCVS-a (vidjeti dio 4.8). Taj je rizik povećan u bolesnika s teškom ili nekontroliranom hipertenzijom ili onih s teškom akutnom ili kroničnom bubrežnom bolešću/zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je prekinuti primjenu pseudoefedrina i odmah potražiti liječničku pomoć ako se pojave sljedeći simptomi: iznenadna jaka glavobolja ili tzv. *thunderclap* glavobolja, mučnina, povraćanje, konfuzija, napadaji i/ili poremećaji vida. Većina prijavljenih slučajeva PRES-a i RCVS-a povukla se nakon prekida primjene pseudoefedrina i uz odgovarajuće liječenje.

#### Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije, kao što je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin. Ovo akutno izbijanje pustula može se javiti unutar prva 2 dana liječenja, karakterizirano vrućicom i brojnim malim, uglavnom nefolikularnim pustulama koje nastaju na široko rasprostranjenom edematoznom eritemu, a uglavnom su lokalizirane na kožnim naborima, trupu i gornjim ekstremitetima.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati. Ukoliko se uoče znakovi i simptomi kao što su pireksija, eritem ili mnoštvo malih pustula, primjena lijeka Caffetin Cold treba se prekinuti i, ako je potrebno, poduzeti prikladne mjere.

#### Ishemijski kolitis

Kod primjene pseudoefedrina zabilježeno je nekoliko slučajeva ishemijskog kolitisa. U slučaju pojave iznenadne boli u abdomenu, rektalnog krvarenja ili drugih simptoma ishemijskog kolitisa, bolesnik mora prekinuti primjenu pseudoefedrina i zatražiti liječnički savjet.

#### Ishemijska optička neuropatija

Prijavljeni su slučajevi ishemijske optičke neuropatije kod primjene pseudoefedrina. Treba prekinuti primjenu pseudoefedrina ako dođe do iznenadnog gubitka vida ili smanjenja oštine vida (npr. skotom).

#### Pedijatrijska populacija

Caffetin Cold nije indiciran za primjenu u djece mlađe od 12 godina zbog jačine djelatnih tvari u sastavu lijeka.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Paracetamol

Brzinu apsorpcije paracetamola mogu povećati metoklopramid ili domperidon, a kolestiramin ju može smanjiti.

Antikoagulacijski učinak varfarina i ostalih kumarina može se pojačati produljenom uporabom paracetamola, što povećava rizik od krvarenja.

Paracetamol može produljiti izlučivanje kloramfenikola.

Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

Uporaba lijekova koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime (antikonvulzivi) može povećati opseg metabolizma paracetamola, što rezultira smanjenim plazmatskim koncentracijama lijeka.

#### Pseudoefedrin

Pseudoefedrin može djelomično poništiti hipotenzivni učinak lijekova koji utječu na aktivnost simpatikusa (metildopa, alfa- i beta-adrenergički blokatori).

Istodobna uporaba pseudoefedrinsa s tricikličkim antidepressivima, simpatomimetičkim preparatima ili MAO inhibitorima, može uzrokovati hipertenzivnu krizu, hiperpireksiju te teške aritmije srca.

#### Dekstrometorfan

Primjena dekstrometorfana s MAO inhibitorima može rezultirati pojavom serotoninskog sindroma (mučnina, hipertenzija, drhtanje nogu, mišićni grčevi, hiperpireksija, čak i srčani arrest).

Istodobna primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, npr. fluoksetin, sertralina i paroksetin) i dekstrometorfana može uzrokovati serotoninski sindrom ili toksičnost dekstrometorfana (mučnina, povraćanje, zamagljen vid, halucinacije).

Haloperidol, primijenjen istodobno s dekstrometorfanom, može povećati toksičnost dekstrometorfana.

Alkohol može pojačati nuspojave dekstrometorfana i hepatotoksičnost paracetamola.

#### Inhibitori CYP2D6

Dekstrometorfan se metabolizira putem CYP2D6 i podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Istodobna primjena potentnog inhibitora enzima CYP2D6 može povećati koncentracije dekstrometorfana u tijelu do razina koje su višestruko iznad normalnih. To povećava rizik od toksičnih učinaka dekstrometorfana (agitacija, konfuzija, tremor, nesanic, proljev i respiratorna depresija) i razvoja serotoninskog sindroma. Potentni inhibitori enzima CYP2D6 uključuju fluoksetin, paroksetin, kinidin i terbinafin. Kod istodobne primjene s kinidinom, plazmatske koncentracije dekstrometorfana povišene su 20 puta, što povećava nuspojave lijeka u središnjem živčanom sustavu. Amiodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, sinakalcet, haloperidol, perfenazin i tioridazin također imaju slične učinke na metabolizam dekstrometorfana. Ako je potrebna istodobna primjena CYP2D6 inhibitora i dekstrometorfana, bolesnika treba nadzirati i dozu dekstrometorfana prema potrebi smanjiti.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Iako se paracetamol, pseudoefedrin i dekstrometorfan opsežno primjenjuju godinama bez vidljivih štetnih posljedica, ne postoje specifični podaci o sigurnosti uporabe tijekom trudnoće.

### *Paracetamol*

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja u djece izložene paracetamolu *in utero* nisu pokazala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak.

### Dojenje

Pseudoefedrin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, no učinak na dojenče nije poznat. Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko u količinama koje nisu klinički značajne.

Caffetin Cold se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja, osim ako liječnik ne procijeni da korist liječenja za majku prevladava mogućim rizikom za dijete.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Caffetin Cold malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može uzrokovati pospanost i omaglicu u nekih bolesnika.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave za svaku djelatnu tvar su navedene po organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je prema sljedećoj klasifikaciji:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

##### Pseudoefedrin

##### ***Psihijatrijski poremećaji***

Rijetko: simptomi ekscitacije središnjeg živčanog sustava, uključujući nemir, razdražljivost, omaglicu ili poremećaj spavanja

Nepoznato: halucinacije

##### ***Poremećaji živčanog sustava***

Nepoznato: glavobolja, tremor, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.4), sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS) (vidjeti dio 4.4)

##### ***Srčani poremećaji***

Rijetko: povišeni krvni tlak i tahikardija

##### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***

Nepoznato: retencija urina

##### ***Poremećaji probavnog sustava***

Nepoznato: ishemijski kolitis

##### ***Poremećaji oka***

Nepoznato: ishemijska optička neuropatija

##### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Nepoznato: fiksni medikamentozni egzantem, teške kožne reakcije, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP)

##### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Nepoznato: slabost

##### Paracetamol

##### ***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

Nepoznato: trombocitopenija, leukopenija i agranulocitoza

##### ***Poremećaji imunološkog sustava***

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti

##### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Nepoznato: Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

##### ***Psihijatrijski poremećaji***

Nepoznato: omamljenost, omaglica

##### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Vrlo rijetko: teške kožne reakcije

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Nepoznato: suha usta

### ***Poremećaji jetre i žuči***

Nepoznato: poremećaji funkcije jetre

### Dekstrometorfan

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Vrlo rijetko: gastrointestinalni poremećaji poput mučnine ili povraćanja

### ***Psijatrijski poremećaji***

Nepoznato: pospanost, omaglica

### Askorbatna kiselina

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Nepoznato: mučnina, povraćanje, žgaravica

### **Opis odabranih nuspojava**

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutationa u tih bolesnika.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi i znakovi

*Pseudoefedrin* - razdražljivost, nemir, tremor, konvulzije, palpitacije i hipertenzija. Simptomi se pojavljuju 4 - 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze te su obično prolazne naravi.

*Paracetamol* - anoreksija, mučnina, povraćanje i bol u trbuhu. Nekroza jetre je o dozi ovisna komplikacija predoziranja paracetamolom, a klinički simptomi se ne moraju pojaviti ni 1 - 6 dana nakon unosa. Doze koje prelaze 7,5 g (150 mg/kg) u odraslih mogu uzrokovati teško oštećenje jetre. Ingestija od samo 10 g paracetamola u odraslih može uzrokovati tešku hepatocelularnu nekrozu te manje često bubrežnu tubularnu nekrozu.

*Dekstrometorfan* - mučnina, povraćanje, distonija, agitacija, konfuzija, somnolencija, stupor, nistagmus, kardiotoksičnost (tahikardija, abnormalan EKG uključujući produljenje QTc intervala), ataksija, toksična psihoza s vizualnim halucinacijama, hiperekscitabilnost, poremećaj vida, hiperaktivnost, uzbuđenost, omaglica i halucinacije. Ozbiljni učinci predoziranja su rijetki, osim nakon unosa vrlo visokih doza kada se mogu uočiti sljedeći simptomi: koma, depresija disanja, konvulzije.

### Zbrinjavanje

Ako je indicirano, potrebno je isprati želudac i primijeniti aktivni ugljen.

Liječenje u slučaju predoziranja dekstrometorfanom je simptomatsko i suportivno.

- Aktivni medicinski ugljen može se dati asimptomatskim bolesnicima koji su uzeli preveliku dozu dekstrometorfana unutar prethodnih sat vremena.
- Za bolesnike koji su sedirani ili komatozni, može se razmotriti primjena naloksona u uobičajenim dozama za liječenje predoziranja opioidima. Mogu se koristiti benzodiazepini za napadaje te benzodiazepini i fizikalne metode snižavanja temperature za hipertermiju uzrokovanu serotoninским sindromom.

Unatoč nedostatku ranih simptoma, da bi se bolesnik zaštitio od odgođene hepatotoksičnosti,



predoziranje paracetamolom treba se liječiti intravenskom primjenom N-acetilcisteina ili oralnom primjenom metionina.

Liječenje u slučaju predoziranja pseudoefedrinom je također simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BE51

Paracetamol je analgetik i antipiretik. Pretpostavlja se da su terapijski učinci paracetamola povezani s inhibicijom sinteze prostaglandina, kao rezultat inhibicije ciklooksigenaze.

Pseudoefedrin ima izravno i neizravno simpatomimetičko djelovanje i učinkovit je dekongestiv gornjeg dijela dišnog sustava. Dekongestivni učinak pseudoefedrina javlja se unutar 30 minuta i traje najmanje 4 sata.

Antitusički učinak dekstrometorfana je posljedica njegovog djelovanja na medularni centar za kašalj.

Askorbatna kiselina je vitamin topljiv u vodi, potreban za formiranje kolagena i obnovu tkiva. Može biti korisna tijekom infekcije kada se vjeruje da opadaju razine vitamina C.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Paracetamol se uglavnom apsorbira u tankom crijevu, ali gastrično pražnjenje je ograničavajući faktor apsorpcije. Vršne plazmatske koncentracije postižu se 0,5 - 1,5 sati nakon oralne primjene.

Pseudoefedrin se dobro apsorbira nakon oralne primjene, a vršne plazmatske koncentracije postižu se približno 1,5 - 2 sata nakon primjene.

Dekstrometofan se dobro apsorbira nakon oralne primjene, a vršne plazmatske koncentracije postižu se 2 sata nakon primjene.

Askorbatna kiselina brzo se apsorbira iz probavnog sustava.

#### Distribucija

Paracetamol se podjednako distribuira u većinu tjelesnih tekućina, s procijenjenim volumenom distribucije od 0,95 L/kg.

Volumen distribucije pseudoefedrina je približno 2,8 L/kg.

Askorbatna kiselina se dobro distribuira u tjelesnim tkivima.

#### Biotransformacija i eliminacija

Paracetamol se metabolizira u jetri u glukuronid i sulfatne konjugate. Oko 10% primijenjenog paracetamola pretvara se u reaktivni metabolit acetamidokinon, koji se brzo konjugira s glutationom. Kada se uzmu velike količine paracetamola, može doći do deplecije jetrenog glutationa, što uzrokuje opsežno nakupljanje reaktivnog metabolita i posljedično nekrozu jetre. Poluvrijeme eliminacije paracetamola iz plazme nakon primjene terapijskih doza iznosi 1,5 - 2,5 sata.

Pseudoefedrin se djelomično metabolizira u jetri N-demetilacijom u aktivni metabolit norpseudoefedrin. Pseudoefedrin i njegov metabolit izlučuju se putem urina. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi približno 5,5 sati.

Dekstrometofan podliježe ubrzanom i opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri nakon peroralne primjene procesima N- i O-demetilacije nakon kojih slijedi konjugacija sa sulfatnom ili glukuronskom kiselinom.

Genetski kontrolirana O-demetilacija (putem CYP2D6) glavni je metabolički proces dekstrometorfana u zdravih dobrovoljaca. Čini se da postoje različiti fenotipovi za ovaj proces oksidacije, što rezultira visoko varijabilnom farmakokinetikom između ispitanika. Nepromijenjeni dekstrometofan i tri demetilirana metabolita morfinana, dekstrometofan (glavni metabolit s antitusičkim djelovanjem poznat također kao 3-hidroksi-N-metilmorfinan), 3-hidroksimorfinan i 3-metoksimorfinan identificirani su kao konjugirani produkti u urinu.

U nekih pojedinaca metabolizam je sporiji i nepromijenjeni dekstrometofan prevladava u krvi i urinu.

Nepromijenjeni dekstrometofan i njegovi metaboliti izlučuju se putem urina.

Askorbatna kiselina se reverzibilno oksidira do dehidroaskorbatne kiseline, dok se dio metabolizira u askorbat-2-sulfat i izlučuje putem urina.

#### *Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega*

Značajno nakupljanje glukuronskih i sulfatnih konjugata paracetamola javlja se u slučaju kroničnog bubrežnog oštećenja. U bolesnika s bubrežnim oštećenjem,  $C_{max}$  za pseudoefedrin povećava se približno 1,5 puta, a poluvrijeme eliminacije se produljuje 3 - 12 puta.

#### *Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre*

Poluvrijeme eliminacije paracetamola iz plazme je značajno produljeno (približno 75%) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, no klinički značaj nije jasan jer ne postoji dokaz o hepatotoksičnosti u bolesnika s postojećim jetrenim oboljenjem.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Dugotrajna ispitivanja na životinjama radi utvrđivanja kancerogenih, mutagenih i embriotoksičnih učinaka različitih kombinacija analgetika nisu provedena.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola nisu dostupna.

Ne postoje drugi ne klinički podaci koji su važni za bolesnika, osim onih koji su uključeni u ovom sažetku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

škrob, prethodno geliran  
celuloza, mikrokristalična  
povidon  
hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
talk  
magnezijev stearat

#### *Film-ovojnica:*

##### Opadry II white 85F18422:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran  
makrogol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk

##### Opadry II blue 85F20400:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran  
makrogol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
boja FDC Blue No.2/Indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**



2 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju na temperaturi ispod 25°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 (1x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-035554837

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. svibnja 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. ožujka 2025.