REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DALERON COLD3 comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine paracetamol 325 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg şi bromhidrat de dextrometorfan 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare verde deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

DALERON COLD3 ameliorează semnele şi simptomele răcelii şi gripei:
- Ameliorează durerile uşoare până la moderate (cefalee, mialgie şi artralgie, durerea faringiană).
- Reduce hipertermia.
- Reduce hipersecreţia nazală şi îmbunătăţeşte respiraţia dificilă din congestia nazală.
- Ameliorează tusea iritativă.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi
Doza recomandată este de 2 comprimate. Doza poate fi repetată de până la 4 ori pe zi.
Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puţin 4 ore.
Nu trebuie să depăşită doza recomandată.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 12 ani
Doza recomandată la copiii cu vârsta peste 12 ani este de 2 comprimate. Doza poate fi repetată de până la 4 ori pe zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puţin 4 ore.
Nu trebuie să depăşită doza recomandată.

DALERON COLD3 nu se recomandă la copii cu vârsta sub 12 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială severă, boală coronariană severă (angină pectorală).
- În asociere cu inhibitori de monoaminooxidază.
- În asociere cu orice alte medicamente care conţin paracetamol.
- La copii cu vârsta sub 12 ani sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică sau renală severă.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În timpul utilizării medicamentului, pacienţii cu insuficienţă uşoară până la moderată hepatică sau renală trebuie monitorizaţi de către medic.

Medicamentul nu este indicat pacienţilor cu afecţiuni cardiace, hipertensiune arterială, afecţiuni tiroidiene, diabet zaharat sau celor cu probleme de micţiune datorate hiperplaziei de prostată, decât la recomandarea medicului.

Pacientul nu trebuie să utilizeze DALERON COLD3 o durată mai mare decât cea recomandată. Dacă simptomele şi semnele bolii persistă mai mult de 5 zile, medicul trebuie să reevalueze oportunitatea continuării tratamentului.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii debilitaţi şi cu epuizare fizică, precum şi la alcoolici.

Efecte asupra testelor de laborator
DALERON COLD3 poate interfera cu rezultatele testelor antidoping la atleţi.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Paracetamol
La utilizare regulată şi de lungă durată, paracetamolul potenţează efectele warfarinei şi creşte riscul apariţiei hemoragiilor.
Dacă paracetamolul este utilizat în asociere cu colestiramina, absorbţia paracetamolului se reduce (reducerea efectului paracetamolului).
Metoclopramida şi domperidona cresc absorbţia paracetamolului.
Administrarea paracetamolului în asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene creşte riscul insuficienţei renale.
În tratamentul paracetamolului în asociere cu cloramfenicol, timpul de înjumătăţire al cloramfenicolului se poate prelungi (de până la 5 ori).
Probabilitatea efectelor toxice poate creşte în cazul administrării în asociere cu medicamente cum sunt antiepilepticele, barbituricele şi rifampicina, datorită inducţiei enzimelor hepatice determinate de acestea.
Salicilamida prelungeşte timpul de excreţie al paracetamolului, ceea ce duce la acumularea substanţei active şi astfel determină creşterea producerii de metaboliţi toxici.
Administrarea paracetamolului în asociere cu alcool etilic poate creşte hepatotoxicitatea paracetamolului.

Pseudoefedrină
Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminooxidază (MAO) precum şi timp de două săptămîni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina crize de hipertensiune arterială severă, cefalee, hiperpirexie şi aritmii cardiace severe. Acţionând ca simpatomimetic, pseudoefedrina stimulează eliberarea de norepinefrină prin acţiune indirectă, în timp ce inhibitorii MAO cresc simultan cantitatea de norepinefrină din neuronii adrenergici, prin inhibarea degradării catecolaminelor. Utilizarea în asociere creşte în exces cantitatea de norepinefrină disponibilă şi potenţează activitatea sistemului nervos simpatic.
Administrarea pseudoefedrinei în asociere cu metildopa poate duce la tulburări ale reglării tensiunii arteriale, rezultând crize hipertensive.

Utilizarea dihidroergotaminei în asociere cu pseudoefedrină poate determina creşterea accentuată a tensiunii arteriale.
Utilizarea pseudoefedrinei în asociere cu alcalinizante ale urinii (cum este hidrogen carbonatul de sodiu) scade considerabil excreţia de pseudoefedrină.

Dextrometorfan
Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminooxidază (MAO) precum şi timp de două săptămîni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina apariţia unui sindrom serotoninic (greaţă, vărsături, hipertensiune arterială, crampe musculare, tremor, hiperpirexie, tulburări mentale, stop cardiac). Administrarea concomitentă de inhibitori MAO şi dextrometorfan determină modificarea recaptării şi a metabolismului catecolaminelor, precum şi acumularea serotoninei în sistemul nervos central.
Administrarea dextrometorfanului în asociere cu fluoxetină (un antidepresiv, inhibitor al recaptării serotoninei la nivelul neuronilor cerebrali) creşte toxicitatea dextrometorfanului (greaţă, vărsături, tulburări vizuale, halucinaţii) sau riscul apariţiei sindromului serotoninic. Fluoxetina inhibă enzima citocrom P450IID6 (CYP2D6), o izoenzimă care catalizează metabolismul dextrometorfanului. Administrarea concomitentă a acestor medicamente determină o inhibiţie competitivă a metabolismului ambelor substanţe active şi creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestora, cu creşterea toxicităţii.
Administrarea dextrometorfanului în asociere cu haloperidol (un neuroleptic, antagonist al dopaminei) creşte toxicitatea dextrometorfanului. Haloperidolul este un inhibitor al enzimei citocrom P450IID6, care catalizează metabolismul dextrometorfanului. Dacă aceste două medicamente sunt utilizate în asociere, metabolismul dextrometorfanului este inhibat, iar concentraţiile sale plasmatice cresc.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Studiile preclinice efectuate la animale nu au demonstrat apariţia reacţiilor adverse în timpul sarcinii şi dezvoltării fetale. Totuşi, riscul nu poate fi exclus complet, de aceea medicamentul nu se recomandă în timpul sarcinii.

Alăptarea
Pseudoefedrina este excretată în laptele matern şi poate determina agitaţie şi insomnie la copiii alăptaţi. De aceea medicamentul nu se recomandă în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

DALERON COLD3 poate prezenta o influenţă minoră sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a opera utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse care pot apare în cursul tratamentului cu DALERON COLD3 se clasifică în funcţie de frecvenţă:
- Foarte frecvente (≥1/10)
- Frecvente (≥1/100 la <1/10)
- Mai puţin frecvente (≥1/1000 la <1/100)
- Rare (≥1/10,000 la <1/1000)
- Foarte rare (<1/10000), incluzând cazuri izolate sau necunoscute (pentru care nu există date).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severităţii.

Tulburări gastro-intestinale
Rare: greaţă.

Tulburări ale sistemului imunitar
Rar pot apărea reacţii de hipersensibilitate, în special erupţii cutanate tranzitorii, prurit şi urticarie.

Tulburări ale sistemului nervos
Rar pot apărea cefalee, xerostomie, iritabilitate, agitaţie, somnolenţă şi ameţeli.

Tulburări cardiace
Rar pot apărea hipertensiune arterială şi aritmie cardiacă.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Foarte rar pot apărea reacții alergice severe la nivel cutanat.

În cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome
Dozele semnificativ mai mari decât cele recomandate (de peste 7,5 g la adulţi) pot determina insuficienţă severă hepatică şi renală. Semnele de supradozaj acut din primele 24 ore după administrare se manifestă prin greaţă, vărsături, hipersudoraţie şi durere abdominală. Semnele de insuficienţă hepatică se evidenţiază numai după o perioadă de două până la patru zile de la ingestia supradozei.

Tratament
Tratamentul este simptomatic. Antidotul specific în cazul supradozajului cu paracetamol este N-acetilcisteina, care trebuie administrată în primele 12 ore după supradozaj.

Pseudoefedrină

Simptome
După ingestia unei supradoze, reacţiile adverse sunt exacerbate, în special agitaţie, iritabilitate, tremor, halucinaţii, crampe musculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, greaţă şi vărsături. Simptomele apar de obicei la 4 - 8 ore după ingestia unei supradoze, sunt tranzitorii şi de obicei nu necesită tratament.

Tratament
Măsura care trebuie luată în primele 4 ore după ingestia unei supradoze acute, este golirea cavităţii gastrice. Cărbunele activat este eficient numai dacă este administrat după o oră de la ingestia supradozei. Dacă nu s-a produs afectarea renală, creşterea diurezei poate determina excreţia substanţei active din organism. Dacă sunt prezente semne de toxicitate cardiacă, se poate administra propranolol pe cale intravenoasă şi diazepam, în caz de delir sau crampe musculare.

Dextrometorfan
În supradozaj cu substanţă activă este puţin probabil să apară reacţii adverse severe, cu excepţia administrării unor cantităţi foarte mari de dextrometorfan. Pot apare următoarele simptome: greaţă, vărsături, somnolenţă, ameţeli, iritabilitate, tulburări vizuale, retenţie urinară, modificarea reflexelor musculare, dificultăţi respiratorii, psihoză toxică (euforie, halucinaţii, dezorientare). Dozele extrem de mari determină apatie sau comă. Lavajul gastric este necesar dacă s-au administrat doze mai mari de 10 mg/kg greutate corporală. Tratamentul include administrarea cărbunelui activat, care reduce absorbţia şi naloxonă pe cale intravenoasă, care susţine respiraţia.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: paracetamol, combinaţii cu psiholeptice; codul ATC: N02BE71.

DALERON COLD3 comprimate filmate conţine paracetamol, un analgezic şi antipiretic, clorhidrat de pseudoefedrină, un decongestiv oral şi bromhidrat de dextrometorfan, un antitusiv. Medicamentul ameliorează concomitent cateva simptome care apar de obicei în timpul răcelii comune.

Mecanism de acţiune
Mecanismul de acţiune al paracetamolului nu a fost încă elucidat complet. Efectul analgezic este probabil un rezultat al inhibiţiei ciclooxigenazei şi al sintezei de prostaglandine din sistemul nervos central. Paracetamolul nu prezintă aproape niciun efect asupra sintezei de prostaglandine de la nivelul inflamaţiilor locale, astfel încât prezintă doar o acţiune uşoară antiflogistică. Datorită efectului redus asupra sintezei prostaglandinelor din ţesuturile periferice, determină mai puţine reacţii adverse gastrointestinale, comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene.
Acţiunea antipiretică a paracetamolului rezultă din acţiunea directă asupra centrului regulator al temperaturii din hipotalamus. Paracetamolul creşte indirect pierderea de căldură prin vasodilaţia vaselor sanguine periferice şi prin creşterea debitului sanguin şi hipersudoraţie.

Pseudoefedrina este o amină simpatomimetică cu efecte directe şi indirecte asupra receptorilor adrenergici. Acţionează ca agonist al receptorilor β-adrenergici de la nivelul cordului şi al musculaturii netede bronhice, şi asupra receptorilor α-adrenergici periferici; acţionează indirect asupra eliberării de neurotransmiţători (norepinefrină) din neuronii adrenergici.
Efectul decongestiv este rezultatul acţiunii agoniste directe asupra receptorilor α-adrenergici din musculatura netedă vasculară de la nivelul mucoasei tractului respirator. Datorită constricţiei arteriolelor dilatate, fluxul sanguin si edemul mucoasei nasofaringiene sunt reduse, astfel senzaţia de congestie şi hipersecreţia nazală sunt diminuate.
Comparativ cu efedrina, stimulează receptorii β-adrenergici într-o măsură mai redusă. Pseudoefedrina are un efect uşor de stimulare al SNC. Administrată în doze terapeutice, practic nu creşte tensiunea arterială.

Dextrometorfanul este un izomer D al levorfanolului, un analog al codeinei. Acţionează la nivel central asupra centrului tusei, prin creşterea pragului reflexului de tuse. În acest mod, ameliorează tusea iritativă asociată iritaţiei faringiene din timpul răcelii comune. Efectul antitusiv al substanţei active este aproximativ echivalent cu al codeinei, dar dextrometorfanul nu prezintă un efect analgezic semnificativ, nu inhibă centrul respirator şi nu determină dependenţă.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție
După administrarea orală paracetamolul este absorbit rapid şi complet din tractul gastro-intestinal. Concentraţiile plasmatice maxime se ating în 15 - 90 minute după administrare, depinzând de forma farmaceutică.
Biodisponibilitatea este de aproximativ 80%.

Distribuție
Paracetamolul este distribuit rapid şi relativ uniform în organism. Volumul aparent de distribuţie este de 0,8 - 1,36 l/kg. O cantitate mică de medicament se leagă de proteinele plasmatice (aproximativ 10%), exceptând supradozajul, când cantitatea legată de proteinele plasmatice este 20 - 50% din substanţa activă.

Metabolizare
Paracetamol este metabolizat în principal în ficat, şi, într-o proporţie foarte mică, în tractul gastro-intestinal şi rinichi.
Calea de metabolizare principală este prin conjugarea cu acidul glucuronic şi sulfuric.
La doze uzuale, paracetamolul este metabolizat în sulfaţi şi glucuronizi, în timp ce o cantitate mică de substanţă activă este metabolizată în N-acetil-p-benzochinonimină, un metabolit foarte reactiv, toxic pentru hepatocite. După doze excesive de paracetamol, se formează cantităţi mari de benzochinonimină. După epuizarea rezervelor de glutation din organism, metaboliţii toxici în exces se leagă covalent de componenţii celulari vitali, determinând necroză hepatică acută.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică variază între 1,5 şi 3 ore (timpul de înjumătăţire plasmatică mediu este 2,3 ore).
La vârstnici timpul de înjumătăţire plasmatică mediu este acelaşi (2,17 ore), astfel încât nu este necesară ajustarea dozelor. În cazul bolilor hepatice cronice stabilizate, paracetamolul se poate administra în siguranţă în dozele terapeutice. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, unii autori recomandă prelungirea intervalului dintre doze.
O cantitate mică de paracetamol (2 - 5%) este excretată pe cale renală sub formă nemodificată; paracetamolul se excretă în principal în urină sub formă de glucuronizi (55 - 60%) şi sulfaţi (30 - 35%). O cantitate foarte mică se excretă prin bilă. Aproximativ 90% din paracetamol este eliminat din organism în 24 ore.

Pseudoefedrină

Absorbție
După administrarea orală, pseudoefedrina este absorbită rapid şi complet din tractul intestinal (>95%). Efectul decongestiv apare după 15 - 30 minute iar efectul maxim după 30 - 60 minute de la administrare, depinzând de forma farmaceutică.

Distribuție
Volumul aparent de distribuţie este 2,4 - 2,6 l/kg.

Metabolizare
Pseudoefedrina este incomplet metabolizată în ficat, prin N-demetilare.

Eliminare
În 24 ore, 70 - 90% din doză este excretată în formă nemodificată prin urină; restul dozei se excretă sub formă de metaboliţi. 1 - 6% din substanţa activă este excretată sub forma metabolitului activ norpseudoefedrină, care stimulează sistemul nervos. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare depinde de pH-ul urinei. La pH = 5,5 - 6 acesta este de 9 - 16 ore, în urina alcalinizată poate fi prelungit până la 50 ore, în timp ce în urina foarte acidă se poate reduce la 1,5 ore.
Pseudoefedrina este excretată în lapte; concentraţiile substanţei active excretate în lapte sunt de 2 - 3 ori mai mari decât cele plasmatice.
Deoarece pseudoefedrina şi metaboliţii săi sunt excretaţi în principal pe cale renală, la pacienţii cu insuficienţă renală este necesară ajustarea dozelor.

Dextrometorfan

Absorbție
Dextrometorfanul este absorbit rapid după administrarea orală. Debutul efectului are loc în 15 - 30 minute; concentraţiile plasmatice maxime sunt atinse în 2,5 ore. După o doză unică orală, durata efectului este de 5 - 6 ore.

Metabolizare
Dextrometorfanul este metabolizat hepatic prin O- şi N- demetilare oxidativă şi apoi conjugat cu acizii glucuronic şi sulfuric. Cea mai mare parte din substanţa activă este O-demetilată în metabolitul activ dextrorfan, care este responsabil de efectul antitusiv. Metabolizarea este puternic

dependentă de polimorfismul genetic. Există diferenţe dependente de fenotip între indivizi în ceea ce priveşte căile de metabolizare ale medicamentului. În populaţia europeană albă există aproximativ 10% subiecţi care metabolizează slab acest medicament, astfel încât la aceste persoane concentraţiile plasmatice ale produsului pot fi mult crescute, având ca rezultat un risc mai mare de efecte toxice.

Eliminare
În primele 24 ore după o doză orală, peste 85% din medicament este excretat în urină sub formă de metaboliţi liberi sau conjugaţi precum şi o cantitate mică de substanţă activă nemodificată. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al dextrometorfanului este de 1,4 - 3,9 ore şi cel al dextrorfanului este de 3,4 - 5,6 ore.
Deoarece metabolitul activ principal, dextrorfanul, este excretat pe cale renală, la pacienţii cu insuficienţă renală dozele trebuie ajustate.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Doza orală letală (DL_{50}) de paracetamol la şoarece variază între 295 mg/kg şi 1212 mg/kg şi depăşeste 4 g/kg la şobolan. DL_{50} aproximativă la administrarea i.v. de paracetamol la câine a fost de 826 mg/kg iar cea orală de 2404 mg/kg. Administrarea prelungită a unor doze extrem de mari (1 - 7 g/kg) de paracetamol a determinat leziuni hepatice şi renale la animalele de laborator. Paracetamolul nu afectează funcţia de reproducere şi nici nu prezintă efecte mutagene sau carcinogene.
Efectele din studiile nonclinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari faţă de dozele maxime la om, ceea ce indică o relevanţă clinică redusă.

Clorhidratul de pseudoefedrină este moderat toxic pentru animalele de laborator. Valorile DL_{50} orale la şoarece au fost de 371 mg/kg; dozele parentale la iepure de 75 mg/kg, 371 mg/kg la şobolan şi 400 mg/kg la şoarece nu au determinat decese. Substanţa activă reduce creşterea în greutate la femelele gestante de şobolan şi nu are efecte teratogene asupra fătului (reduce creşterea în greutate şi are efect asupra osificării). Conform NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) şi OSHA (Occupational Safety and Health Agency), clorhidratul de pseudoefedrină nu este carcinogenic. În literatura de specialitate nu sunt date referitoare la toxicitatea după administrarea de doze repetate şi la mutagenitate.

DL_{50} după administrarea orală şi subcutanată a *bromhidratului de dextrometorfan* la animalele de laborator variază între 125 şi 423 mg/kg, ceea ce indică o toxicitate moderată a substanţei active. După administrarea intravenoasă valorile DL_{50} au fost sub 30 mg/kg. Dozele mari de bromhidrat de dextrometorfan au efecte neuroprotective şi neurotoxice (reducere generală a activităţii, convulsii, deprimare respiratorie) în timp ce 50% din doza eficace nu a determinat tulburări de comportament. Substanţa are efect central în medulla oblongata prin creşterea pragului reflexului de tuse. Nu există date în literatura de specialitate despre toxicitatea după administrarea de doze repetate, asupra funcţiei de reproducere şi mutagenitate. Conform NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) şi OSHA (Occupational Safety and Health Agency), bromhidratul de dextrometorfan nu este carcinogen.

Conform datelor menţionate mai sus, efectele preclinice ale paracetamolului, clorhidratului de pseudoefedrină şi bromhidratului de dextrometorfan au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari faţă de dozele maxime la om, ceea ce indică o relevanţă clinică redusă.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Celuloză microcristalină

Amidon pregelatinizat
Amidon de porumb
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film
Opadry 03F21305 Green: hipromeloză 2910 6 cPa.s, macrogol 6000, dioxid de titan (E 171), talc, galben de chinolină lac de aluminiu (E 104), indigotină lac de aluminiu (E 132).

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 12 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 12 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9823/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026