

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DALERON COLD3 comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 325 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg și bromhidrat de dextrometorfan 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare verde deschis.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

DALERON COLD3 ameliorează semnele și simptomele răcelii și gripei:

- Ameliorează durerile ușoare până la moderate (cefalee, mialgie și artralgie, durerea faringiană).
- Reduce hipertermia.
- Reduce hipersecreția nazală și îmbunătățește respirația dificilă din congestia nazală.
- Ameliorează tusea iritativă.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze**Adulți**

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 puțin 4 ore.

Nu trebuie să depășită 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 puțin 4 ore.

Nu trebuie să depășită doza recomandată.

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

Mod de administrare

Administrare orală.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială severă, boală coronariană severă (angină pectorală).
- În asociere cu inhibitori de monoaminoxidază.
- În asociere cu orice alte medicamente care conțin paracetamol.
- La copii cu vârsta sub 12 ani sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală severă.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul utilizării medicamentului, pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată hepatică sau renală trebuie monitorizați de către medic.

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

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

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții debilitați și cu epuizare fizică, precum și la alcoolici.

#### *Efecte asupra testelor de laborator*

DALERON COLD3 poate interfera cu rezultatele testelor antidoping la atleți.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

#### *Paracetamol*

La utilizare regulată și de lungă durată, paracetamolul potențează efectele warfarinei și crește riscul apariției hemoragiilor.

Dacă paracetamolul este utilizat în asociere cu colestiramina, absorbția paracetamolului se reduce (reducerea efectului paracetamolului).

Metoclopramida și domperidona cresc absorbția paracetamolului.

Administrarea paracetamolului în asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene crește riscul insuficienței renale.

În tratamentul paracetamolului în asociere cu cloramfenicol, timpul de înjumătățire al cloramfenicolului se poate prelungi (de până la 5 ori).

Probabilitatea efectelor toxice poate crește în cazul administrării în asociere cu medicamente cum sunt antiepilepticele, barbituricele și rifampicina, datorită inducției enzimelor hepatice determinate de acestea.

Salicilamida prelungeste timpul de excreție al paracetamolului, ceea ce duce la acumularea substanței active și astfel determină creșterea producerii de metaboliți toxici.

Administrarea paracetamolului în asociere cu alcool etilic poate crește hepatotoxicitatea paracetamolului.

#### *Pseudoefedrină*

Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază (MAO) precum și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina crize de hipertensiune arterială severă, cefalee, hiperpirexie și aritmii cardiace severe. Acționând ca simpatomimetic, pseudoefedrina stimulează eliberarea de norepinefrină prin acțiune indirectă, în timp ce inhibitorii MAO cresc simultan cantitatea de norepinefrină din neuronii adrenergici, prin inhibarea degradării catecolaminelor. Utilizarea în asociere crește în exces cantitatea de norepinefrină disponibilă și potențează 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 creșterea accentuată a tensiunii arteriale.

Utilizarea pseudoefedrinei în asociere cu alcalinizante ale urinei (cum este hidrogen carbonatul de sodiu) scade considerabil excreția de pseudoefedrină.

#### *Dextrometorfan*

Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminooxidază (MAO) precum și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina apariția unui sindrom serotoninic (greață, vărsături, hipertensiune arterială, crampe musculare, tremor, hiperpirexie, tulburări mentale, stop cardiac). Administrarea concomitentă de inhibitori MAO și dextrometorfan determină modificarea recaptării și a metabolismului catecolaminelor, precum și acumularea serotoninei în sistemul nervos central.

Administrarea dextrometorfanului în asociere cu fluoxetină (un antidepresiv, inhibitor al recaptării serotoninei la nivelul neuronilor cerebrali) crește toxicitatea dextrometorfanului (greață, vărsături, tulburări vizuale, halucinații) sau riscul apariției sindromului serotoninic. Fluoxetina inhibă enzima citocrom P450IID6 (CYP2D6), o izoenzimă care catalizează metabolismul dextrometorfanului.

Administrarea concomitentă a acestor medicamente determină o inhibiție competitivă a metabolismului ambelor substanțe active și creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora, cu creșterea toxicității.

Administrarea dextrometorfanului în asociere cu haloperidol (un neuroleptic, antagonist al dopaminei) crește 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 concentrațiile sale plasmatice cresc.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Studiile preclinice efectuate la animale nu au demonstrat apariția reacțiilor adverse în timpul sarcinii și dezvoltării fetale. Totuși, riscul nu poate fi exclus complet, de aceea medicamentul nu se recomandă în timpul sarcinii.

##### *Alăptarea*

Pseudoefedrina este excretată în laptele matern și poate determina agitație și insomnie la copiii alăptați. De aceea medicamentul nu se recomandă în timpul alăptării.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

DALERON COLD3 poate prezenta o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a opera utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse care pot apare în cursul tratamentului cu DALERON COLD3 se clasifică în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  la  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10,000$  la  $< 1/1000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10000$ ), incluzând cazuri izolate sau necunoscute (pentru care nu există date).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

##### *Tulburări gastro-intestinale*

Rare: greață.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rar pot apărea reacții de hipersensibilitate, în special erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Rar pot apărea cefalee, xerostomie, iritabilitate, agitație, somnolență și amețeli.

#### *Tulburări cardiace*

Rar pot apărea hipertensiune arterială și aritmie cardiacă.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Foarte rar pot apărea reacții alergice severe la nivel cutanat.

În cazul apariției unor reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Dozele semnificativ mai mari decât cele recomandate (de peste 7,5 g la adulți) pot determina insuficiență severă hepatică și renală. Semnele de supradozaj acut din primele 24 ore după administrare se manifestă prin greață, vărsături, hipersudorație și durere abdominală. Semnele de insuficiență hepatică se evidențiază 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, reacțiile adverse sunt exacerbate, în special agitație, iritabilitate, tremor, halucinații, crampe musculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, greață și vărsături. Simptomele apar de obicei la 4 - 8 ore după ingestia unei supradoze, sunt tranzitorii și de obicei nu necesită tratament.

#### Tratament

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

#### *Dextrometorfan*

În supradozaj cu substanță activă este puțin probabil să apară reacții adverse severe, cu excepția administrării unor cantități foarte mari de dextrometorfan. Pot apare următoarele simptome: greață, vărsături, somnolență, amețeli, iritabilitate, tulburări vizuale, retenție urinară, modificarea reflexelor musculare, dificultăți respiratorii, psihoză toxică (euforie, halucinații, 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 absorbția și naloxonă pe cale intravenoasă, care susține respirația.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

DALERON COLD3 comprimate filmate conține paracetamol, un analgezic și antipiretic, clorhidrat de pseudoefedrină, un decongestiv oral și bromhidrat de dextrometorfan, un antitusiv.

Medicamentul ameliorează concomitent câteva simptome care apar de obicei în timpul răcelii comune.

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu a fost încă elucidat complet. Efectul analgezic este probabil un rezultat al inhibiției ciclooxigenazei și al sintezei de prostaglandine din sistemul nervos central. Paracetamolul nu prezintă aproape niciun efect asupra sintezei de prostaglandine de la nivelul inflamațiilor locale, astfel încât prezintă doar o acțiune ușoară antiflogistică. Datorită efectului redus asupra sintezei prostaglandinelor din țesuturile periferice, determină mai puține reacții adverse gastrointestinale, comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene.

Acțiunea antipiretică a paracetamolului rezultă din acțiunea directă asupra centrului regulator al temperaturii din hipotalamus. Paracetamolul crește indirect pierderea de căldură prin vasodilația vaselor sanguine periferice și prin creșterea debitului sanguin și hipersudorație.

Pseudoefedrina este o amină simpatomimetică cu efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici. Acționează ca agonist al receptorilor  $\beta$ -adrenergici de la nivelul cordului și al musculaturii netede bronhice, și asupra receptorilor  $\alpha$ -adrenergici periferici; acționează indirect asupra eliberării de neurotransmițători (norepinefrină) din neuronii adrenergici.

Efectul decongestiv este rezultatul acțiunii agoniste directe asupra receptorilor  $\alpha$ -adrenergici din musculatura netedă vasculară de la nivelul mucoasei tractului respirator. Datorită constricției arteriolelor dilatate, fluxul sanguin și edemul mucoasei nasofaringiene sunt reduse, astfel senzația de congestie și hipersecreția nazală sunt diminuate.

Comparativ cu efedrina, stimulează receptorii  $\beta$ -adrenergici într-o măsură mai redusă.

Pseudoefedrina are un efect ușor de stimulare al SNC. Administrată în doze terapeutice, practic nu crește tensiunea arterială.

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

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Paracetamol

##### Absorbție

După administrarea orală paracetamolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 15 - 90 minute după administrare, depinzând de forma farmaceutică.

Biodisponibilitatea este de aproximativ 80%.

##### Distribuție

Paracetamolul este distribuit rapid și relativ uniform în organism. Volumul aparent de distribuție 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 substanța activă.

### Metabolizare

Paracetamol este metabolizat în principal în ficat, și, într-o proporție foarte mică, în tractul gastro-intestinal și rinichi.

Calea de metabolizare principală este prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric.

La doze uzuale, paracetamolul este metabolizat în sulfați și glucuronizi, în timp ce o cantitate mică de substanță activă este metabolizată în N-acetil-p-benzochinonimină, un metabolit foarte reactiv, toxic pentru hepatocite. După doze excesive de paracetamol, se formează cantități mari de benzochinonimină. După epuizarea rezervelor de glutatation din organism, metaboliții toxici în exces se leagă covalent de componenții celulari vitali, determinând necroză hepatică acută.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică variază între 1,5 și 3 ore (timpul de înjumătățire plasmatică mediu este 2,3 ore).

La vârstnici timpul de înjumătățire plasmatică mediu este același (2,17 ore), astfel încât nu este necesară ajustarea dozelor. În cazul bolilor hepatice cronice stabilizate, paracetamolul se poate administra în siguranță în dozele terapeutice. La pacienții cu insuficiență 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%) și sulfați (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 și 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 distribuție 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 metaboliți. 1 - 6% din substanța activă este excretată sub forma metabolitului activ norpseudoefedrină, care stimulează sistemul nervos. Timpul de înjumătățire 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; concentrațiile substanței active excretate în lapte sunt de 2 - 3 ori mai mari decât cele plasmaticice.

Deoarece pseudoefedrina și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală, la pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor.

### Dextrometofan

#### Absorbție

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

### Metabolizare

Dextrometofanul este metabolizat hepatic prin O- și N- demetilare oxidativă și apoi conjugat cu acizii glucuronic și sulfuric. Cea mai mare parte din substanța activă este O-demetilată în metabolitul activ dextrofan, care este responsabil de efectul antitusiv. Metabolizarea este puternic

dependentă de polimorfismul genetic. Există diferențe dependente de fenotip între indivizi în ceea ce privește căile de metabolizare ale medicamentului. În populația europeană albă există aproximativ 10% subiecți care metabolizează slab acest medicament, astfel încât la aceste persoane concentrațiile 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 metaboliți liberi sau conjugați precum și o cantitate mică de substanță activă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dextrometorfanului este de 1,4 - 3,9 ore și cel al dextrofanului este de 3,4 - 5,6 ore.

Deoarece metabolitul activ principal, dextrofanul, este excretat pe cale renală, la pacienții cu insuficiență renală dozele trebuie ajustate.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Doza orală letală ( $DL_{50}$ ) de paracetamol la șoarece variază între 295 mg/kg și 1212 mg/kg și depășește 4 g/kg la șobolan.  $DL_{50}$  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 și renale la animalele de laborator. Paracetamolul nu afectează funcția de reproducere și nici nu prezintă efecte mutagene sau carcinogene.

Efectele din studiile nonclinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de dozele maxime la om, ceea ce indică o relevanță clinică redusă.

*Clorhidratul de pseudoefedrină* este moderat toxic pentru animalele de laborator. Valorile  $DL_{50}$  orale la șoarece au fost de 371 mg/kg; dozele parentale la iepure de 75 mg/kg, 371 mg/kg la șobolan și 400 mg/kg la șoarece nu au determinat decese. Substanța activă reduce creșterea în greutate la femelele gestante de șobolan și nu are efecte teratogene asupra fătului (reduce creșterea în greutate și are efect asupra osificării). Conform NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) și 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 și la mutagenitate.

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

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

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 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9823/2017/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2017.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2017.