

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daleron COLD3 325 mg/30 mg/15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare verde-deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daleron COLD3 ameliorează semnele și simptomele de răceală și gripă:

- Ameliorează durerea ușoară până la moderată (cefalee, mialgie, artralgie, dureri în gât).
- Reduce febra.
- Reduce eliminările nazale și ușurează respirația în caz de congestie nazală,
- Calmează tusea iritantă.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

Doza recomandată pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani este de 1 comprimat. Administrarea poate fi repetată până la 4 ori pe zi. Intervalul între doze ar trebui să fie de cel puțin 4 ore. Doza zilnică maximă de paracetamol este de 4 g.

Nu trebuie depășite dozele recomandate.

Copii și adolescenți

Medicamentul este contraindicat la copiii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

PL_Text031766_3	- Updated:	Page 1 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici

Se recomandă administrarea cu precauție la vârstnici.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială severă, boală arterială coronariană severă (angină pectorală).
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).
- Administrarea concomitentă a altor medicamente care conțin paracetamol.
- Pacienți cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală severă.
- Copii cu vârsta sub 12 ani.
-

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată sau insuficiență renală trebuie să se afle sub supraveghere medicală în timpul tratamentului cu acest medicament.

Medicamentul nu este potrivit pentru pacienții cu afecțiuni cardiace, hipertensiune arterială, maladii tiroidiene, diabet zaharat sau probleme urinare din cauza hipertrofiei de prostată, cu excepția cazului în care este indicat altfel de către medic.

Daleron COLD3 nu trebuie administrat mai mult timp decât este necesar. Dacă simptomele și semnele maladiei durează mai mult de 5 zile, decizia cu privire la utilizarea ulterioară a medicamentului trebuie luată de către medic.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții debilitați, astenizați și care fac abuz de alcool.

Reacții cutanate severe

Reacții cutanate severe, cum ar fi pustuloza exantematoasă acută generalizată (AGEP), pot apărea la utilizarea produselor care conțin pseudoefedrină. Această erupție pustulară acută poate apărea în primele 2 zile de tratament, cu febră, și numeroase pustule mici, în mare parte non-foliculare, care apar pe un eritem edematos răspândit și localizate în principal pe pliurile pielii, trunchi și extremitățile superioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Dacă se observă semne și simptome, cum ar fi pirexia, eritemul sau multe pustule mici, administrarea Daleron COLD3 trebuie întreruptă și, dacă este necesar, trebuie luate măsurile adecvate.

Colita ischemică

Au fost raportate unele cazuri de colită ischemică la utilizarea pseudoefedrinei. Utilizarea pseudoefedrinei trebuie întreruptă și trebuie solicitat sfatul medicului dacă brusc apar dureri abdominale, sângerări rectale sau alte simptome ale colitei ischemice.

Neuropatie optică ischemică

Au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică la utilizarea pseudoefedrinei. Pseudoefedrina trebuie întreruptă dacă apare pierderea bruscă a vederii sau scăderea acuității vizuale, cum ar fi scotomul.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Au fost raportate cazuri de abuz și dependență de dextrometorfan. Se recomandă precauție în special pentru adolescenți și adulții tineri, precum și la pacienții cu antecedente de abuz de droguri sau substanțe psihoactive.

Se recomandă prudență dacă paracetamolul este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, [septicemie](#), malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu alcoolism cronic), precum și cei care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv [evaluarea](#) 5-oxoprolinei urinare.

Sindromul serotoninergic

Au fost raportate efecte serotoninergice, incluzând dezvoltarea sindromului serotoninergic care poate pune viața în pericol, administrarea concomitentă de dextrometorfan cu agenți serotoninergici, cum ar fi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicamente care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv inhibitori de monoaminoxidază). (MAO)) și inhibitori ai CYP2D6.

Sindromul serotoninergic poate include modificări ale stării mentale, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și / sau simptome gastro-intestinale.

Dacă se suspectează sindromul serotoninei, tratamentul cu Daleron COLD3 trebuie întrerupt.

Efecte asupra rezultatelor testelor de laborator

Daleron COLD3 poate interfera cu rezultatele testelor de dopaj la sportivi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

- Pe parcursul tratamentului îndelungat și utilizării regulate paracetamolul potențează efectele warfarinei și crește riscul de hemoragie.
- Dacă paracetamolul este utilizat concomitent cu colestiramină, absorbția paracetamolului este redusă (reducerea efectului paracetamolului).
- Metoclopramida și domperidona cresc absorbția paracetamolului.
- Administrarea concomitentă de paracetamol cu antiinflamatoare nesteroidiene crește riscul de insuficiență renală.
- În timpul tratamentului concomitent cu paracetamol și cloramfenicol, timpul de înjumătățire al cloramfenicolului poate fi prelungit (până la 5 ori).
- Probabilitatea efectelor toxice poate fi crescută în cazul administrării concomitente cu asemenea medicamente, cum ar fi anti epilepticele, barbituricele și rifampicina, deoarece acestea induc enzimele hepatice.
- Salicilamidă prelungește timpul de eliminare a paracetamolului, ceea ce duce la acumularea substanței active și, astfel, la creșterea formării de metaboliți toxici.
- Administrarea concomitentă de paracetamol și alcool poate crește hepatotoxicitatea paracetamolului.
- Se recomandă prudență, când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Pseudoefedrină

- Medicamentul nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori MAO și timp de 2 săptămâni după terapia cu inhibitori MAO. Administrarea concomitentă poate provoca crize hipertensive severe, cefalee, hiperpirexie și aritmii cardiace severe. În calitate de simpatomimetic, pseudoefedrina stimulează eliberarea de norepinefrină prin acțiune indirectă, în timp ce inhibitorii MAO cresc cantitatea de noradrenalina la nivelul neuronilor adrenergici prin inhibarea scindării catecolaminelor. Administrarea concomitentă crește foarte mult cantitatea disponibilă de noradrenalina și potențează activitatea sistemului nervos simpatic.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

- Administrarea concomitentă de pseudoefedrină și metildopa poate conduce la tulburări în reglarea tensiunii arteriale, cu crize hipertensive rezultante.
- Administrarea concomitentă a dihidroergotaminei cu pseudoefedrină poate avea ca rezultat creșterea puternică a tensiunii arteriale.
- Administrarea concomitentă a pseudoefedrinei cu substanțe care alcalinizează urină (de exemplu, hidrogenocarbonat de sodiu) încetinește considerabil eliminarea pseudoefedrinei.

Dextrometorfan

- Medicamentul nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori MAO și timp de 2 săptămâni după terapia cu inhibitori MAO. Administrarea concomitentă poate determina sindromul serotoninergic (greață, vărsături, hipertensiune arterială, crampe musculare, tremor, hiperpirexie, modificări psihice, stop cardiac). Administrarea concomitentă de inhibitori MAO cu dextrometorfan rezultă în modificarea recaptării și metabolizării catecolaminelor, cu acumularea serotoninei în sistemul nervos central.
- Administrarea concomitentă de dextrometorfan cu fluoxetina (un antidepresiv, inhibitor al recaptării serotoninei în neuronii cerebrali) crește toxicitatea dextrometorfanului (greață, vărsături, tulburări vizuale, halucinații) sau riscul de sindrom serotoninergic. Fluoxetina inhibă citocromul P450IID6 (CYP2D6), o izoenzima care catalizează metabolismul dextrometorfanului. Administrarea concomitentă a acestor două medicamente are ca rezultat inhibarea competitivă a metabolismului ambelor substanțe active și o creștere a concentrațiilor plasmatice ale acestora, în consecință – creșterea toxicității.
- Administrarea concomitentă de dextrometorfan cu haloperidol (un neuroleptic, antagonist al dopaminei) crește toxicitatea dextrometorfanului. Haloperidolul este un inhibitor al citocromului P450IID6, care catalizează metabolizarea dextrometorfanului. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent, are loc inhibarea metabolismului dextrometorfanului și creșterea nivelurilor serice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Paracetamol

Un număr mare de date referitoare la femeile însărcinate nu indică nici o toxicitate malformativă și nici fetă / neonatală. Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copiii expuși la paracetamol în uter arată rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, dar trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt timp posibil și la cea mai mică frecvență posibilă.

Alăptarea

Pseudoefedrina se excretă în laptele matern și poate provoca neliniște și insomnie la sugăr.

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

Daleron COLD3 poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul tratamentului cu Daleron COLD3 sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescerea severității.

	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, în special erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, xerostomie, iritabilitate, neliniște, somnolență, amețeli.		
Tulburări cardiace	Aritmie		
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări oculare			Neuropatie optică ischemică
Tulburări gastrointestinale	Grețuri		Colită ischemică.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții cutanate severe	Reacții cutanate severe, inclusiv pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG)

În caz de apariție a reacțiilor adverse, tratamentul se va sista.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Paracetamol

Dozele mult mai mari decât cele recomandate (> 7,5 g la adulți) pot cauza insuficiență hepatică și renală severă. La copii semnele de supradozaj acut devin evidente la doze mai mari de 150 mg/kg greutate corporală. Semnele de supradozaj acut se manifestă în primele 24 de ore sub formă de greață, vărsături, transpirație excesivă și dureri abdominale. Semnele de insuficiență hepatică apar doar peste 2-4 zile după ingestia unei supradoze.

Tratamentul este simptomatic. Antidot specific în supradozajul cu paracetamol este N-acetilcisteina, care trebuie administrată în primele 12 ore după supradozaj.

Pseudoefedrină

După ingestia unei supradoze, are loc exacerbarrea reacțiilor adverse, în special agitație, iritabilitate, tremor, halucinații, crampe musculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, greață și vărsături. Simptomele apar, de obicei, peste 4-8 ore după ingestia unei supradoze, sunt tranzitorii și, de obicei, nu necesită tratament.

Lavajul gastric este o măsură în cazul supradozajului acut, care trebuie efectuat în decurs de 4 ore după supradozaj. Cărbunele activat este eficient numai dacă este administrat în decurs de 1 oră după

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

supradozaj. Dacă funcția renală nu este afectată, creșterea diurezei poate contribui la eliminarea substanței active din organism. Dacă există semne de toxicitate cardiacă, poate fi administrat intravenos propranolol, iar în caz de delir sau crampe - diazepam.

Dextrometorfan

Simptome și semne:

Supradozajul cu dextrometorfan poate fi asociat cu greață, vărsături, distonie, agitație, confuzie, somnolență, stupoare, nistagmus, cardiotoxicitate (tahicardie, ECG anormală, inclusiv prelungirea intervalului QTc), ataxie, psihoză toxică cu halucinații vizuale, hiperexcitabilitate.

În caz de supradozaj masiv, pot fi observate următoarele simptome: comă, depresie respiratorie, convulsii.

Tratament:

- pacienților asimptomatici care au ingerat supradoze de dextrometorfan în ora precedentă poate fi administrat cărbune activat .
- Pentru pacienții care au ingerat dextrometorfan și sunt sedați sau comatoși, poate fi luată în considerare administrarea naloxonei, în doze uzuale pentru tratamentul supradozajului cu opioide,. Se pot utiliza benzodiazepine pentru convulsii și benzodiazepine și măsuri de răcire externă pentru hipertermie în sindromul serotoninergic

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, anilide. Codul ATC: N02BE71.

Daleron COLD3 comprimate filmate conține paracetamol, un analgezic și antipiretic; clorhidrat de pseudoefedrină - un decongestionant oral și bromhidrat de dextrometorfan - un antitusiv. Medicamentul ameliorează mai multe simptome care însoțesc, de obicei, răceala și gripa.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu a fost complet elucidat încă. Efectul analgezic este, probabil, un rezultat al inhibării ciclooxigenazei și sintezei prostaglandinelor în sistemul nervos central. Paracetamolul nu are aproape nici un efect asupra sintezei de prostaglandine, în locurile inflamației. Prin urmare, exercită doar o ușoară acțiune antiinflamatoare. Din cauza unui efect slab asupra sintezei de prostaglandine în țesuturile periferice, provoacă mai puține efecte adverse gastrointestinale, comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene.

Acțiunea antipiretică a paracetamolului rezultă din acțiunea directă asupra centrului de termoreglare în hipotalamus. Paracetamolul crește în mod indirect termoliza prin dilatarea vaselor sanguine periferice, precum și prin accelerarea fluxului sanguin și transpirație.

Pseudoefedrina este o amină simpatomimetică cu efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici. Acționează ca un agonist asupra receptorilor beta-adrenergici ai inimii și a musculaturii netede bronșice și asupra receptorilor adrenergici periferici; acționează indirect asupra eliberării de neuromediatorii (noradrenalină) din neuronii adrenergici.

Efectul decongestionant este rezultatul acțiunii agoniste directe asupra receptorilor adrenergici ai musculaturii netede vasculare la nivelul mucoasei tractului respirator. Din cauza constricției arteriolelor dilatate, reduce fluxul sanguin la nivelul mucoasei nazofaringelui și edemul, reducând astfel, senzația de congestie nazală și secreția nazală.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Comparativ cu efedrină, stimulează receptorii β -adrenergici într-o măsură mult mai mică. Pseudoefedrina are un ușor efect de stimulare a sistemului nervos central. La administrarea în doze terapeutice practic nu majorează tensiunea arterială.

Dextrometorfanul este un D-izomer al levorfanolului - un analog al codeinei. Acționează la nivel central asupra centrului tusei prin ridicarea pragului reflexului de tuse. Astfel, ameliorează tusea iritantă asociată cu iritarea gâtului în răceală. Efectul antitusiv al substanței active este aproximativ echivalent cu cel al codeinei, însă dextrometorfanul nu are efect analgezic semnificativ, nu inhibă centrul respirator și nu poate provoca dependență.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție

După administrare orală, se absoarbe rapid și complet din tractul gastrointestinal. Nivelurile plasmatice maxime apar la 15-90 de min. după administrare, în funcție de forma farmaceutică a medicamentului. Biodisponibilitatea este de aproximativ 80%.

Distribuție

Este distribuit rapid și relativ uniform în întreg organismul. Volumul de distribuție este de 1,36 l pentru doza 0,8 l/kg greutate corporală. Se leagă slab de proteinele plasmatice (circa 10%), cu excepția cazurilor de supradozaj (20-50% din substanța activă).

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în principal în ficat. O cantitate foarte mică, de asemenea, se metabolizează în intestin și rinichi. Principala cale metabolică este formarea de conjugate cu acizii glucuronic și sulfuric.

La administrarea în doze uzuale paracetamolul este metabolizat în sulfatați și glucuronoconjugăți. O mică parte din substanța activă este convertită în N-acetil-p-benzoquinoniminic, care este un metabolit foarte activ și exercită efecte toxice asupra celulelor hepatice. De obicei, este legat rapid la componenta celulară glutatation și excretat prin rinichi sub formă de conjugăți. După un supradozaj, se formează cantități mai mari de N-acetil-p-benzoquinoniminic. Când rezervele de glutatation sunt epuizate, metaboliții toxici în exces se leagă covalent către componentele celulare vitale și provoacă necroză hepatică acută.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la 1,5 până la 3 ore (timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este de 2,3 ore).

La pacienții vârstnici timpul de înjumătățire plasmatică mediu este același (2,17 ore); prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor. În maladii hepatice cronice stabile, paracetamolul poate fi administrat în condiții de siguranță în doze terapeutice. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică unii autori recomandă prelungirea intervalului dintre doze.

Eliminare

O cantitate foarte mică de paracetamol (2-5%) este excretat nemodificat prin rinichi; medicamentul este excretat în principal în urină sub formă de glucuronizi (55-60%) și sulfatați (30-35%). O cantitate foarte mică este excretată în bilă. Aproximativ 90% din doza de paracetamol este eliminată din organism timp de 24 de ore.

Pseudoefedrină

Absorbție

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

După o doză orală se absoarbe rapid și bine din tractul gastrointestinal (> 95%). Efectul decongestionant apare peste 15-30 min., iar efectul maxim – peste 30-60 min. după administrare, în funcție de forma farmaceutică.

Distribuție

Volumul de distribuție variază între 2,4 și 2,6 l/kg greutate corporală.

Metabolizare

Este metabolizată incomplet în ficat prin N-demetilare.

Eliminare

Timp de 24 de ore 70-90% din doză este eliminată sub formă nemodificată în urină; restul este excretată sub formă de metaboliți. 1- 6% din substanța activă este excretată sub formă de metabolit activ norpseudoephedrină, care stimulează sistemul nervos central. Timpul de înjumătățire plasmatică depinde de pH-ul urinei: este de 9-16 ore la pH 5,5-6,0; acesta poate fi prelungit până la 50 ore în urină alcalinizată și redus la 1,5 ore în urina foarte acidă.

Pseudoefedrina se excretă în laptele uman; nivelurile substanței active în laptele uman sunt de 2-3 ori mai mari decât cele atinse în plasmă.

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

Dextrometorfan

Absorbție și distribuție

Se absoarbe rapid după administrarea unei doze orale. Efectul apare peste 15-30 min. după administrare; concentrațiile serice maxime sunt atinse în 2,5 ore. După o doză orală unică efectul persista timp de 5-6 ore.

Metabolizare

Este metabolizat în ficat prin oxidare O- și N-demetilare și ulterior conjugat cu acizii glucuronic și sulfuric. Cea mai mare parte a substanței active este O-demetilată în metabolitul activ dextrorfan, care manifestă efect antitusiv. Metabolismul depinde mult de polimorfismul genetic. Există diferențe interindividuale dependente de fenotip în tipul metabolismului. Printre populația europeană albă există aproximativ 10% dintre persoane care metabolizează slab acest medicament. De aceea, concentrațiile plasmatice ale substanței active poate fi mult mai mari la asemenea persoane, cu un risc mai mare al efectelor toxice rezultante.

Eliminare

Peste 24 ore după o doză orală mai mult de 85% din doză se excretă în urină sub formă de metaboliți liberi sau conjugați și o cantitate foarte mică – sub formă de substanță activă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru dextrometorfan și dextrorfan sunt de 1,4-3,9 ore și 3,4-5,6 ore, respectiv.

Deoarece metabolitul principal activ dextrorfan este excretat prin rinichi, la pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrarea orală de paracetamol, LD₅₀ a fost cuprinsă între 295 și 1212 mg/kg greutate corporală la șoareci și a fost mai mare de 4 g/kg greutate corporală la șobolani. La câini, LD₅₀ orală a fost de 2404 mg/kg greutate corporală, iar doza letală după administrare intravenoasă a fost de aproximativ 826 mg/kg greutate corporală.

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Administrarea prelungită de doze foarte mari de paracetamol (1-7 g/kg greutate corporală/zi) a cauzat leziuni hepatice și renale la animalele de laborator. Studii convenționale care utilizează standarde acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra reproducerii și dezvoltării nu sunt disponibile. De asemenea, nu s-au determinat efecte cancerigene și mutagene.

În studiile non-clinice efectele au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Clorhidratul de pseudoefedrină este moderat toxic pentru animalele de laborator. DL₅₀ orală la șoareci a fost de 371 mg/kg greutate corporală. Dozele parenterale de 75 mg/kg greutate corporală la iepuri, 371 mg/kg greutate corporală la șobolani și 400 mg/kg greutate corporală la șoareci nu au provocat decese. Substanța activă reduce creșterea greutății corporale și a consumului de alimente la șobolanii femele gestante și nu are efecte teratogene asupra feteșilor (reduce creșterea greutății corporale, are un efect asupra osificării). În conformitate cu NTP (Programul Național de Toxicologie), IARC (Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului) și OSHA (Agenția de Sănătate și Siguranță Ocupațională), clorhidratul de pseudoefedrină nu este cancerigen. Nu există date cu privire la toxicitatea la doze repetate și mutagenitate în literatura de specialitate disponibilă.

DL₅₀ care crește la doze de 125-423 mg/kg greutate corporală după administrarea orală și subcutanată de bromhidrat de dextrometorfan la animalele de laborator, indică o toxicitate moderată a substanței active. În urma administrării intravenoase, LD₅₀ a fost sub 30 mg/kg greutate corporală.

Dozele mari de bromhidrat de dextrometorfan au efecte neuroprotectoare și neurotoxice (reducerea generală a activității, convulsii, depresie respiratorie); ED₅₀ nu provoacă schimbări de comportament. Substanța activă acționează la nivel central în bulbul rahidian prin ridicarea pragului de tuse. Nu există date cu privire la toxicitatea după doze repetate, mutagenitate și efecte asupra reproducerii în literatura de specialitate disponibilă. În conformitate cu NTP (Programul Național de Toxicologie), IARC (Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului) și OSHA (Agenția de Sănătate și Siguranță Ocupațională), bromhidratul de dextrometorfan nu este cancerigen.

Efectele preclinice ale paracetamolului, clorhidratului de pseudoefedrină și bromhidratului de dextrometorfan au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul:

Celuloza microcristalina (E460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Amidon pregelatinizat
Talc (E553b)
Amidon de porumb
Stearat de magneziu (E470b E572)

Filmul:

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Galben de chinolină (E104)
Indigotină (E132)
Macrogol 6000

PL_Text031766_3	- Updated:	Page 9 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Paracetamol/Pseudoephedrine/Dextromethorphan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie PVC/PVDC, folie Al): 12 comprimate filmate (1 blister a câte 12 comprimate), în cutie.

Blister (folie PVC/PVDC, folie Al): 24 comprimate filmate (2 blistere a câte 12 comprimate), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

[27835](#)

9. DATA AUTORIZĂRII

[27.05.2022](#)

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Mai 2022.](#)

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>