

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Daleron C 500 mg/20 mg granule za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 g granula za oralnu otopinu (1 vrećica) sadrži 500 mg paracetamola i 20 mg askorbatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

saharoza	natrij
3877,65 mg/vrećica	12,6 mg/vrećica

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu.
Granule su svijetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Daleron C granule namijenjene su za kratkotrajno simptomatsko liječenje odraslih i djece starije od 12 godina. Topli napitak Daleron C preporučuje se kod gripe i prehlade za ublažavanje tegoba kao što su:

- povišena tjelesna temperatura
- blagi do umjereni bolovi (poput glavobolje, bolova u mišićima i zglobovima te grlobolje)

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 4 do 6 puta na dan po 5 g granula (sadržaj jedne vrećice, što iznosi 500 mg paracetamola i 20 mg askorbatne kiseline). Maksimalna doza iznosi 6 vrećica na dan (ukupno 3000 mg paracetamola i 120 mg askorbatne kiseline).
Između pojedinih doza mora proći najmanje 4 do 6 sati.

Trajanje liječenja

Za kratkotrajnu primjenu. Ako se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju nakon 3 dana, bolesnik se treba savjetovati s liječnikom.

Način primjene

Sadržaj jedne vrećice bolesnici trebaju usipati u šalicu ili čašu, preliti s približno 2 dl tople vode ili čaja, dobro promiješati i još toplo popiti.
Napitak treba pripremiti neposredno prije primjene.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka kontraindicirana je u bolesnika s teškim poremećajima u radu jetre (ciroza jetre, akutni hepatitis, alkoholni hepatitis, alkoholizam), oštećenjem funkcije bubrega, hiperoksalurijom, oksalatnim bubrežnim kamencima, pomanjkanjem enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, talasemijom major, sideroblastičnom anemijom ili hemokromatozom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paracetamol treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i bubrega. Pri dugotrajnoj primjeni ili kod davanja velikih doza paracetamola treba ispitati funkciju jetre. Kronično i prekomjerno pijenje alkohola povećava opasnost od oštećenja jetre paracetamolom, pa osobe oboljele od kroničnog alkoholizma treba upozoriti da izbjegavaju veću upotrebu paracetamola.

U bolesnika s pomanjkanjem enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, uzimanje velikih doza askorbatne kiseline može izazvati hemolizu.

Kao učinkovit reduzens, askorbatna kiselina može poremetiti pojedine laboratorijske testove koji se zasnivaju na procesu oksidacije, odnosno redukcije (npr. glukoza u urinu).

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 bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim izvorima 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 podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Posebna upozorenja o pomoćnim tvarima

Daleron C sadrži 3877,65 mg saharoze u jednoj vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Daleron C sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U osoba koje boluju od alkoholizma i osoba koje piju veće količine alkohola, istodobna primjena paracetamola povećava opasnost od nastanka oštećenja jetre.

Dugotrajno uzimanje visokih doza paracetamola vjerojatno može pojačati djelovanje antikoagulantnih lijekova (kumarinski i indadionski derivati), ali to još nije sigurno dokazano.

U bolesnika koji istodobno s paracetamolom uzimaju i fenotiazinske lijekove postoji mogućnost nastanka hipotermije.

Pri istodobnoj primjeni paracetamola i lijekova koji induciraju mikrosomalne enzime u jetri (npr. antiepileptici: fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), može se povećati opasnost od oštećenja jetre zbog povećanja količine N-acetil-benzokinonimina, metabolita paracetamola koji nastaje u jetri. Pri istodobnoj primjeni paracetamola i kloramfenikola povećava se $t_{1/2}$ (poluvrijeme izlučivanja) kloramfenikola.

Kod primjene paracetamola i zidovudina moguća je granulocitopenija.

Istodobno s paracetamolom ne smiju se davati rifampicin, kolestiramin, metoklopramid i domperidon. Opasnost od hepatotoksičnosti povećava se i kod istodobne primjene paracetamola i izoniazida.

Kada se askorbatna kiselina uzima istodobno s preparatima željeza, povećava apsorpciju željeza, a time i njegovu toksičnost za tkiva. U visokim dozama askorbatna kiselina smanjuje apsorpciju varfarina iz probavnoga sustava i tubularnu reapsorpciju nekih bazičnih lijekova, npr. amfetamina i tricikličkih antidepressiva. Pri istodobnom uzimanju askorbatne kiseline i estrogena mogu se povisiti koncentracije estrogena u plazmi.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek ne smiju uzimati trudnice, osim ako im tako ne savjetuje liječnik.

Ni paracetamol ni askorbatna kiselina ne uzrokuju oštećenja ploda. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno, no u najmanjim mogućim dozama i frekvencijama uzimanja te tijekom najkraćeg potrebnog vremena. Međutim, budući da nedostaju podaci iz kontroliranih ispitivanja o mogućim teratogenim učincima kombinacije paracetamola i askorbatne kiseline, primjena ovog lijeka se ne preporučuje, naročito u prvom tromjesečju trudnoće.

Dojenje

Lijek ne smiju uzimati dojilje, osim ako im tako ne savjetuje liječnik.

Paracetamol se također izlučuje s mlijekom, ali u vrlo niskim koncentracijama koje nemaju terapijski učinak.

Plodnost

Učinak paracetamola na plodnost još nije posebno istražen. Neklinička ispitivanja paracetamola ne ukazuju na njegov štetan učinak na plodnost tijekom primjene u terapijskim dozama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek ne utječe na psihofizičke sposobnosti bolesnika.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- 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)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Raspoloživa literatura izvještava o ovim nuspojavama:

Poremećaji probavnog sustava

Rijetke: mučnina, povraćanje

Vrlo rijetke: proljev i povraćanje, žgaravica, grčevi u trbuhu

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetke: žutica, pankreatitis i povišeni jetreni enzimi

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetke: svrbež, osip po koži, angioedem i astmatični napadaji
Vrlo rijetko: crvenilo kože

Poremećaji živčanog sustava

Rijetke: umor
Vrlo rijetke: glavobolja i nesanica

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetke: krvne diskrazije
Vrlo rijetke: leukopenija i trombocitopenija
Ako dođe do teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetke: proljev i blago povećanje diureze
Vrlo rijetke: oksalurija i pojava oksalatnih bubrežnih kamenaca

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: ozbiljne kožne reakcije

Hepatotoksičnost je ovisna o dozi lijeka (pri primjeni većih količina) te nefrotoksičnost (pri dugotrajnijoj primjeni lijeka).

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

Toksikološki pokusi na životinjama su pokazali da je nakon primjene pojedinačne više doze paracetamola (10-15 g) nastupila nekroza jetre. Dugotrajna je primjena viših doza paracetamola nefrotoksična.

Toksični učinci paracetamola u ljudi posljedica su primjene jednokratne toksične doze ili ponavljajućih visokih doza (7,5-10 g na dan tijekom 1 do 2 dana) ili dugotrajnog uzimanja lijeka. Tipični su znaci otrovanja mučnina, povraćanje i abdominalni bolovi, koji se javljaju 2 do 3 sata nakon primjene toksičnih doza paracetamola. Za razliku od odraslih, u djece je primjetniji nastanak methemoglobina nakon primjene toksičnih doza paracetamola i fenacetina. Kod težih oblika otrovanja može se javiti stimulacija središnjega živčanog sustava, uzbuđenost i delirij.

Nakon toga može slijediti depresija središnjega živčanog sustava: hipotermija, brzo i plitko disanje, brz, nepravilan puls, sniženje krvnoga tlaka i poremećaji cirkulacije. Kod otrovanja paracetamolom moguća je prolazna azotemija ili bubrežna tubularna nekroza. Oštećenja bubrega su obično fatalna. Opisani su i slučajevi akutnih srčanih nekroza i perikarditisa, hipoglikemije i metaboličke acidoze. Niska razina protrombina isto je tako karakteristična za otrovanje paracetamolom.

Liječenje otrovanja je simptomatsko. Kao protuotrov kod predoziranja paracetamola upotrebljavaju se N-acetilcistein i metionin.

Dugotrajna primjena askorbatne kiseline može izazvati povećani metabolizam djelatne tvari, a pri prijelazu na normalno dnevno doziranje može se javiti skorbut. U bolesnika s pomanjkanjem enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze uzimanje visokih doza askorbatne kiseline može prouzročiti hemolizu.

Otrovanje visokim dozama askorbatne kiseline praćeno je probavnim tegobama (mućnina, proljev, nadimanje).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamićka svojstva

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici, anilidi. ATK oznaka: N02B E51.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamićki ućinci

Paracetamol

Paracetamol spada u skupinu nesteroidnih protuupalnih sredstava i djeluje kao slab inhibitor enzima ciklooksigenaze 1 i ciklooksigenaze 2. Ciklooksigenaza 1 konstitutivni je oblik enzima i nalazi se u većini tkiva, dok je ciklooksigenaza 2 inducibilni enzim koji nastaje u aktiviranim upalnim stanicama i katalizira nastanak medijatora upale. Farmakodinamićka ispitivanja su dokazala da paracetamol djeluje analgetićki i antipiretićki, a njegovo protuupalno djelovanje nije jako izraženo. Antipiretićki ućinak vjerojatno je posljedica inhibicije specifićnoga moždanog izoenzima ciklooksigenaze. Paracetamol ne utjeće na agregaciju trombocita.

Askorbatna kiselina

Rezultati farmakodinamićkih pokusa pokazali su da je askorbatna kiselina nućno potrebna za normalno djelovanje organizma. Askorbatna kiselina nućna je za sintezu kolagena i drugih unutarstanićnih sastojaka koće, hrskavice, zubi i kostiju.

U postupku sinteze kolagena askorbatna kiselina olakćava pretvorbu prolinskih i lizinskih ostataka u prokolagenu u hidroksiprolin i hidroksilizin. Osim toga, askorbatna kiselina neposredno stimulira sintezu kolagena. Pri sintezi karnitina, askorbatna kiselina sudjeluje u pretvorbi lizina u hidroksimetilizin. askorbatna kiselina nućno je potrebna za normalno funkcioniranje mikrosoma i pretvorbu dopamina u noradrenalin. Aktivacija amidacije pomoću askorbatne kiseline nućna je pri sintezi oksitocina, antidiuretićkoga hormona i kolecistokinina. Askorbatna kiselina pomaće odrćzavati cjelovitost endotelne stjenke, sudjeluje i u sintezi folata, ali njezina toćna uloga u eritropoezi joć nije objaćnjena. Povećana potreba organizma za askorbatnom kiselinom kod povićsene temperature i upale te u trudnoći danas se povezuje s osnovnom znaćajkom toga vitamina da potiće redukciju slobodnih radikala. Budući da ljudsko tijelo ne proizvodi askorbatnu kiselinu, mora se unositi u tijelo s hranom. Pomanjkanje moće izazvati poremećaj skorbut.

5.2. Farmakokinetićka svojstva

Apsorpcija

Paracetamol se brzo i gotovo potpuno apsorbira iz probavnoga sustava. Najvića koncentracija u plazmi postiće se već 30 do 60 minuta nakon primjene. Poluvrijeme izlućivanja paracetamola u plazmi iznosi priblićno 2 sata. Prosjećna koncentracija paracetamola u plazmi 6 do 8 sati nakon primjene standardne doze (500 mg) je 2,1 mcg/ml. 8 sati nakon primjene standardnih doza paracetamola u plazmi su prisutni samo tragovi djelatne tvari.

Nakon peroralne primjene askorbatna kiselina se brzo apsorbira iz gornjega dijela tankog crijeva. Manje kolićine askorbatne kiseline se preko crijevne stjenke prenose aktivnim transportom, a veće kolićine pasivnom difuzijom. Brzina i kolićina apsorpcije ovise o dozi lijeka i zasićenju. Kod dnevne doze od 180 mg apsorpcija je 80 do 90%, kod dnevne doze od 1 g apsorpcija je 50 do 75%, a kod doze od 1 do 5 g/dan apsorpcija se smanji na 15 do 25%.

Paracetamol ne remeti apsorpciju askorbatne kiseline i obratno.

Distribucija

Paracetamol se jednakomjerno rasporećuje po tjelesnim tekućinama. Vezanje za bjelanćevine u plazmi kod pojedinih je doza razlićito, npr. kod toksićnih doza za proteine plazme veće se od 20 do 50% paracetamola.

Koncentracija u serumu najviša je približno dva do tri sata nakon primjene askorbatne kiseline. Za bjelančevine u plazmi veže se približno 25% apsorbirane askorbatne kiseline. Normalna je koncentracija askorbatne kiseline u serumu 10 mg/l, osobe s hipovitaminozom imaju u plazmi manje od 6 mg/l askorbatne kiseline, a osobe s klinički izraženim skorbutom manje od 2 mg/l. Askorbatna kiselina jednakomjerno se raspoređuje po tijelu.

Biotransformacija

Približno 60% paracetamola konjugira se s glukuronskom kiselinom, 30% sa sumpornom kiselinom i 3% s cisteinom, a manje količine deacetiliraju se i hidroksiliraju. Djeca imaju znatno manju mogućnost konjugiranja s glukuronskom kiselinom od odraslih. Vrlo se malen dio paracetamola N-hidroksilira u N-acetil-benzokinonimin, vrlo reaktivan međuprodukt koji reagira sa sulfhidrilnim skupinama glutathiona. Nakon primjene velikih količina paracetamola može se dogoditi da se zbog spomenute reakcije potroši sva zaliha glutathiona u jetri, pa se N-acetil-benzokinonimin može vezati i za druge proteine u jetri i može izazvati nekrozu jetre.

Askorbatna kiselina u jetri se metabolizira u dioksiglukonsku i oksalnu kiselinu te djelomično u 2-sulfat-askorbinsku kiselinu.

Eliminacija

Poluvrijeme izlučivanja paracetamola u plazmi je od 1 do 3 sata. Produžuje se nakon toksičnih doza ili u bolesnika s oštećenjem jetre. Kada se paracetamol uzima u terapijskim dozama, od 90 do 100% lijeka izluči se urinom već prvi dan. Paracetamol se izlučuje urinom u obliku acetaminofen-glukuronida i u manjim količinama u obliku acetaminofen-sulfata, merkaptata i u nepromijenjenom obliku. U bolesnika s manjim oštećenjima bubrega, nakon primjene paracetamola, nakupljaju se acetaminofenski konjugati.

Svi metabolički produkti askorbatne kiseline izlučuju se preko bubrega. Kada su dnevne doze askorbatne kiseline više od dnevnih potreba, višak se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom i stolicom. Doze do 3 g na dan izlučuju se pretežno urinom, a više stolicom. Poluvrijeme izlučivanja askorbatne kiseline (500 mg) je 14 dana, a za dozu od 1 g 13 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna, subakutna i kronična toksičnost

Letalna doza paracetamola LD₅₀ u miševa je 338 mg/kg tjelesne mase nakon peroralne primjene i 500 mg/kg nakon intraperitonealne primjene.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna. Podataka o mutagenosti, teratogenosti i kancerogenosti paracetamola u pokusnih životinja u dostupnoj literaturi nema.

Ispitivanja akutne toksičnosti pokazala su da je letalna doza askorbatne kiseline LD₅₀ u štakora 11,9 g/kg tjelesne mase, a u miševa 3,4 g/kg.

Askorbatna kiselina djelovala je mutageno u Amesovom testu sa bakterijom *Salmonella typhimurium* TA100 u koncentraciji od 500 µg/pločici i u stanicama mišjega limfoma L5178Y TK u koncentraciji 0,5 mM (88 µg/ml). U vrlo visokim koncentracijama (npr. 1000 puta višim od citotoksičnih koncentracija N-metil-N'-nitro-nitrozogvanidina i mitomicina C) djeluje i citotoksično. Askorbatna kiselina ne djeluje kancerogeno, međutim u vrlo visokim dozama djeluje teratogeno. Teratogeni je indeks askorbinske kiseline u žabljeg embrija 1,7 (za usporedbu navodimo teratogeni indeks 13-cis-retinoične kiseline, koji iznosi 18,8).

Istodobna primjena paracetamola u dozi od 875 mg/kg p.o. i askorbatne kiseline u dozi od 50, 100 i 200 mg/kg p.o. nije povećala smrtnost u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
povidon

citratna kiselina, bezvodna
saharoza
saharinnatrij
natrijev ciklamat
aroma grejpa i limuna
žuta kinolinska boja (E104)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica (Al folija, PE folija): 10 vrećica sa po 5 g granula za oralnu otopinu, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Prije upotrebe granule treba otopiti u 2 dl tople tekućine i dobro promiješati.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-611106993

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.02.1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. rujna 2025.