

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DALERON® COLD3 Филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 325 mg paracetamol, 30 mg pseudoephedrine hydrochloride и 15 mg dexamethorphanе hydrobromide.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

За временно облекчаване на симптомите при грип и просудни състояния като - главоболие, мускулни и ставни болки, възпалено гърло, ринит, назална конгестия, суха дразнеща кашлица, фебрилитет.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца над 12-годишна възраст трябва да вземат по 2 таблетки максимум 4 пъти на ден.

Интервалът между отделните дози трябва да бъде минимум 4 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към парацетамол, псевдоефедрин, декстрометорфан и към което и да е от помощните вещества на лекарствения продукт;
- Тежко увреждане на функцията на черния дроб или на бъбреците;
- Тежка хипертония;
- Тежка исхемична болест на сърцето(ангина пекторис);
- Съпътстваща терапия с антидепресанти инхибитори на моноаминооксидазата;
- Вирусен хепатит;
- Вроден дефицит на глюкозо 6 фосфат-дехидрогеназа в еритроцитите;
- Хронична кашлица, каквато се наблюдава например при пушачи;
- Бронхиална астма;
- Белодробен емфизем;
- Кашлица придружена с обилна експекторанция.

4.4 Специални противопоказания и предупреждения за употреба

Пациентите с лека до умерена бъбречна и чернодробна дисфункция могат да вземат лекарството само под лекарско наблюдение.

Лекарствения продукт не е подходящо за пациенти със сърдечна недостатъчност, ритъмни и/или проводни нарушения на сърцето, лека и средно тежка хипертония, заболявания на щитовидната жлеза, захарен диабет, глаукома, хронични белодробни заболявания и за пациенти с проблеми при уриниране поради хиперплазия на простатната жлеза, освен ако не е препоръчано от лекар.

Лекарството не се препоръчва на деца под 12-годишна възраст.

Таблетките Daleron COLD3 не трябва да се вземат в комбинация с други лекарствени продукти, които съдържат парацетамол и други комбинирани продукти, прилагани при простуда и грип.

Препоръчаните дози не трябва да се превишават.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	30734/25.04.05
672/12.07.05	

Пациентите, които вземат таблетките Daleron COLD3 трябва да се въздържат да пият алкохол.

Лекарствения продукт не трябва да се приема повече от 5 дни. Ако високата температура продължава повече от 3 дни, ако състоянието не се подобри или се влошава, пациентите трябва да бъдат съветвани да се обрнат към лекар. В тези случаи се налага преоценка на състоянието и назначеното лечение.

Особено внимание се изисква, когато лекарството се прилага при слаби и дебилни пациенти и при алкохолици.

При спортисти лекарствения продукт може да даде положителен допинг-тест поради съдържанието на псевдоефедрин.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Парацетамол

- При дълга редовна употреба лекарствения продукт може да засили ефекта на варфарин и да увеличи опасността от кръвоизлив.
- При едновременна употреба с холестирамин може да се намали абсорбирането на парацетамол и ефектът му да бъде по-слаб.
- Метоклопрамид и домперидон увеличават абсорбирането на парацетамол.
- Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства повишава риска от бъбречно увреждане.
- При съпътстващо лечение с хлорамфеникол, времето на полуелиминиране на хлорамфеникол може да се увеличи до 5 пъти.
- Вероятността от токсичен ефект може да се увеличи при едновременно приемане на активни субстанции, които причиняват индукция на чернодробните ензими, като антиепилептици, барбитурати и рифампицин.
- Салициламид удължава времето за екскретиране на парацетамол, което води до натрупване на активна субстанция и до увеличено образуване на токсични метаболити.
- Едновременното приемане на парацетамол и на етанол може да увеличи хепатотоксичността на парацетамол.
- Взаимодействия някои лабораторни тестове – неверни резултати при изследване на пикочната киселина в кръвта по метода с фосфо-волфрамова киселина и на кръвната захар при използване на глюкозо оксидаза-пероксидазен тест.

Псевдоефедрин

- Лекарството не може да се използва едновременно с инхибиторите на моноаминооксидазата (MAO); то не трябва също да се взема две седмици след приключване на лечението с инхибиторите на MAO. Едновременната им употреба може да предизвика тежка хипертонична криза, главоболие и хиперпирексия, както и опасни сърдечни аритмии. Тъй като псевдоефедринът е симпатикомиметик, той стимулира индиректно освобождаването на норепинефрин, като едновременно с това инхибиторите на MAO увеличават количеството на норепинефрин в адренергичните неврони чрез потискане разграждането на катехоламините. При едновременно приемане на тези лекарствени продукти наличното количество норепинефрин се увеличава значително и се усилява дейността на симпатиковата нервна система.
- При едновременна употреба на псевдоефедрин и метилдопа може да настъпи нарушение на регулирането на артериалното налягане и като възможен резултат от него – хипертонична криза. Псевдоефедрин взаимодейства и с други

антихипертензивни средства и бета-блокери (намалява терапевтичния им ефект) поради което не трябва да се използва едновременно с тях.

- При едновременна употреба с дихидроерготамин може да се повиши артериалното кръвно налягане.
- При едновременната употреба на псевдоефедрин със субстанции за алкализирание на урината, т.е. sodium hydrogen carbonate, екскретирането на псевдоефедрин значително се забавя.

Декстрометорфан

- Декстрометорфан не трябва да се взема едновременно с инхибиторите на моноаминоксидазата, както и 2 седмици след приемането им. Едновременният прием на тези лекарствени продукти може да причини серотонинов синдром (гадене, повръщане, хипертония, мускулни спазми, втрисания, повишена телесна температура, психични нарушения и спиране на сърцето). При едновременния прием на инхибитори на MAO и на декстрометорфан се променява и метаболизма на индоламините и може да се получи натрупване на серотонин в ЦНС.
- Едновременното приемане на флуоксетин (антидепресант, инхибитор на обратното захващане на серотонина в мозъчните неврони) увеличава токсичността на декстрометорфан (гадене, повръщане, зрителни нарушения, халюцинации) или риска от серотонинов синдром. Едновременната употреба на тези два лекарствени продукта води до компетитивно потискане на метаболизма на двете активни субстанции и до повишаване серумните нива на двете лекарства и увеличаване на тяхната токсичност.
- Едновременната употреба на декстрометорфан и халоперидол (невролептик, антагонист на допамина) увеличава токсичността на декстрометорфан. Халоперидол е инхибитор на цитохрома P-450D6, който катализира метаболизирането на декстрометорфан. При едновременно приемане на тези две лекарства се потиска метаболизма и се повишават серумните нива на декстрометорфан.

4.6 Бременност и кърмене

Рискът, свързан с приема на лекарството по време на бременност и кърмене, не може да бъде изключен и поради това вземането на медикамента по време на бременност и кърмене не се препоръчва.

Псевдоефедрин се екскретира в млякото на майките кърмачки и може да предизвика неспокойствие и безсъние у кърмачето.

Парацетамол: според FDA категория В.

Псевдоефедрин: според FDA категория С.

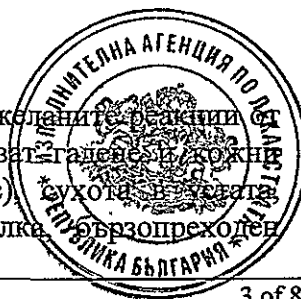
Декстрометорфан: според FDA категория С.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт може да наруши психомоторните реакции на пациента и поради това се препоръчва особено внимание при управление на моторни превозни средства и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При спазване на препоръчаните дози и интервали на прием, нежеланите реакции от лекарствения продукт са редки и леки. Понякога се наблюдават гадене и кожни реакции на свръхчувствителност (обрив, уртикария, пруритус), сухота в гърлото, ажитация, неспокойствие, сънливост, замаяност, коремна болка, **бързопреходен**



тремор, сърцебиене, нарушения в акомодацията и главоболие; предизвикани от парацетамол – хематологични (тромбоцитопения, левкопения), умора, повръщане, диарей, панкреатит, повишени чернодробни ензими. Хипертония и аритмия може да настъпят рядко.

4.9 Предозиране

Парацетамол

Значително по-високи от препоръчаните дози (5,0 g за възрастни) може да предизвикат тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност. При деца признаците на остро предозиране се проявяват при дози над 150 mg/kg телесно тегло. Признаците на остро предозиране през първите 24 часа се манифестират като гадене, повръщане, засилено потене и коремни болки. Признаците на чернодробна недостатъчност се появяват два до четири дни след приемането на предозираната доза.

Лечението на предозирането е симптоматично. Специфичен антидот при предозиране на парацетамол е N-ацетилцистеин, който трябва да се дава през първите 10-12 часа след предозираната доза.

Псевдофедрин

След приемане на предозирана доза нежеланите реакции от лекарствения продукт се изострят, по-специално агитацията, раздразнителността, треперенето, халюцинациите, крампите, хипертонията, сърдечната аритмия, гаденето и повръщането. Симптомите обикновено се проявяват 4 до 8 часа след предозираната доза. Те са преходни и обикновено не е необходимо лечение. След приемане на предозирана доза наложителна мярка е изпразването на стомаха, което трябва да се извърши най-късно до 4 часа след приемането ѝ. Активният въглен е ефективен, при условие че е взет най-късно до 1 час след предозираната доза. Ако бъбреците не са засегнати, увеличаването на диурезата може да спомогне за екскретирането на активната субстанция от тялото. Ако се появят признаци на сърдечна токсичност, може да се направи интравенозно пропранолол, а при делириум и крампи може да се даде диазепам.

Декстрометорфан

При остро предозиране на активната субстанция е малко вероятно да настъпят тежки токсични ефекти, освен ако се погълнати прекомерно големи количества декстрометорфан. Гадене, повръщане, сънливост, замаяност, раздразнимост, нарушения на зрението, задържане на урина, промяна в мускулните рефлеси, затруднения в дишането, токсична психоза (еуфория, халюцинации, дезориентация) може да се наблюдават. Прекомерно високите дози причиняват апатия и кома. При приемане на дози над 10 mg/kg телесно тегло се налага стомашен лаваж. Лечението на предозирането включва приемане на активен въглен за намаляване на абсорбцията на активната субстанция и интравенозно налоксон като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Филмираните таблетки Daleron COLD3 съдържат аналгетика и антипиретика парацетамол, пероралния деконгестант псевдофедрин и антипрохлорид и противкашлично средство декстрометорфан хидробромид. Лекарственият продукт облекчава едновременно няколко симптома, характерни за простудни заболявания. Според АТС- класификацията лекарството спада към групата N02BE5.

(комбинирани продукти парацетамол без психолептици).

Механизмът на действие на *парацетамол* досега не е напълно изяснен. Аналгетичният ефект вероятно е резултат от инхибирането на ензима циклооксигеназа и синтезирането на простагландини в ЦНС. Парацетамол почти няма ефект върху простагландиновия синтез на местата на възпалението, той има само лек антифлогистичен ефект. В сравнение с нестероидните противовъзпалителни активни субстанции парацетамол причинява по-малко нежеланите реакции в стомашно-чревния тракт, тъй като оказва слабо действие върху простагландиновия синтез в стомашната и дуоденалната мукоза.

Антипиретичното действие на парацетамол е в резултат от прякото му въздействие върху центъра за регулиране на телесната температура в хипоталамуса. Парацетамол увеличава излъчването на топлина чрез разширяване на периферните кръвоносни съдове и чрез усилване на кръвообращението и потенето.

Псевдоефедрин е симпатомиметичен амин с пряко и непряко действие върху адренергичните рецептори. Той действа като агонист на β -адренергичните рецептори в сърцето и гладката мускулатура на бронхите и на периферните α -адренергични рецептори; непряко той действа върху излъчването на невротрансмитери (норепинефрин) от адренергичните неврони.

Деконгестивният ефект на псевдоефедрин е резултат от прякото агонистично въздействие върху α -адренергичните рецептори на съдовата гладка мускулатура в лигавицата на дихателния тракт. Поради свиването на разширените артериоли се намалява притокът на кръв в назофарингеалната мукоза и поради това се намалява носното кръвонапълване и секрецията от носа. В сравнение с ефедрина псевдоефедрин стимулира β -адренергичните рецептори в много по-слаба степен. Псевдоефедрин има лек стимулиращ ефект върху ЦНС. Когато се приема в терапевтични дози, той на практика не повишава артериалното налягане.

Декстрометорфан е D-изомер на кодеиновия аналог леворфанол. Той въздейства върху центъра на кашлицата, като повишава кашличния рефлекс и по-този начин облекчава сухата кашлица, съчетана с раздразнение на гърлото при обикновените простудни състояния. Антитусивният ефект на активната субстанция е подобен на кодеиновия, но аналгетичният ефект не е значителен. Декстрометорфан в терапевтични дози не потиска центъра на дишането и не предизвиква зависимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием *парацетамол* бързо и пълно се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Върхови плазмени концентрации се достигат от 15 до 90 мин. след приема му в зависимост от лекарствената форма. Бионаличността му е около 80%.

Парацетамол бързо и относително равномерно се разпределя в организма. Обемът му на разпределение е от 0.8 до 1.36 l/kg. Малка част от лекарството се свързва със серумните протеини (около 10%), освен при свръхдозирание, когато се стига от 20 до 50% от активната субстанция. .

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб и малка част – в стомашно-чревния тракт и в бъбреците. Пътят на метаболизма му се състои в образуването на съединения с глюкооновата и със сулфороновата киселина.

Когато се дава в обичайни дози, парацетамол се метаболизира в глюкурониди и глюкорониди, а малка част от активната субстанция се превръща в N-ацетил-о-бензохинонимин – високореактивен метаболит, който е токсичен за периферните клетки. Той обикновено бързо се свързва с клетъчната съставка и изключително се екскретира през бъбреците под формата на съединения. След прекомерно големи дози парацетамол се образува по-голямо количество бензохинонимин. След изчерпване на

глутатионовите запаси в тялото ексцесивните токсични метаболити се свързват ковалентно с жизненоважните клетъчни съставки и предизвикват остра чернодробна некроза.

Времето на полуелиминиране варира от 1.5 до 3 часа (средно 2.3 часа).

При стари хора средната стойност на времето на полуелиминиране е същата (2.17 часа) и не е необходимо коригиране на дозировката. При стабилни хронични чернодробни заболявания е безопасно приемането на парацетамол в терапевтични дози. При пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване се препоръчва удължаване на интервала между дозите.

Малка част от лекарството се излъчва непроменена през бъбреците (2–5%); Лекарството предимно се екскретира в урината под формата на глюкорониди (55–60%) и сулфати (30–35%). Много малка част се излъчва в жлъчката. Около 90% от парацетамол се екскретира от тялото за 24 часа.

След перорална доза *псевдоефедрин* бързо и лесно се абсорбира в интестиналния тракт (>95%). Деконгестивния му ефект настъпва след 15 до 30 минути, върховият ефект се постига от 30 до 60 минути след приема в зависимост от лекарствената форма.

Обемът му на разпределение варира от 2.4 до 2.6 l/kg. Псевдоефедрин се метаболизира непълно в черния дроб чрез N-деметилация. За 24 часа 70 до 90% от дозата се екскретира непроменена в урината; останалата част се излъчва под формата на метаболити. Един до 6% от активната субстанция се екскретират под формата на активния метаболит норпсевдоефедрин, който стимулира нервната система. Времето на полуелиминиране зависи от рН на урината. При рН 5.5 до 6 времето на полуелиминиране е от 9 до 16 часа, при алкализирана урина може да се удължи до 50 часа, а при много кисела урина може да се скъси до 1.5 часа.

Псевдоефедрин се екскретира в човешкото мляко, като нивото на активната субстанция е два до три пъти по-високо, отколкото в плазмата.

Тъй като псевдоефедрин и неговите метаболити преди всичко се излъчват през бъбреците, при пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо дозировката да се титрира.

Декстрометорфан се абсорбира бързо след перорален прием. Ефектът му настъпва за 15 до 30 минути; върхови серумни концентрации се достигат след 2.5 часа. След приемане на единична перорална доза ефектът продължава 5 до 6 часа. Декстрометорфан се метаболизира в черния дроб чрез оксидативна O- и N-деметилация и се свързва с глюкороновата и сулфуруновата киселина. Основната част от активната субстанция се O-деметилира в активния метаболит декстрорфан, на който се дължи антитусивният ефект. Метаболизмът силно зависи от генетичния полиморфизъм. Има зависими от фенотипа индивидуални разлики в пътя на метаболизиране на лекарството. При бялата европейска раса около 10% от лицата слабо метаболизират това лекарство, поради което при тях серумните му нива може да са много по-високи и в резултат на това и рискът от токсични ефекти да е по-голям. За 24 часа след пероралния прием на дозата над 85% от нея се екскретират в урината под формата на свободни или конюгирани метаболити, а малка част – под формата на непроменена активна субстанция. Времето на полуелиминиране на декстрометорфан е от 1.4 до 3.9 часа, а този на декстрорфан – от 3.4 до 5.6 часа.

Поради това, че основният активен метаболит декстрорфан се екскретира през бъбреците при пациенти с нарушена бъбречна функция дозировката трябва да определя индивидуално.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При мишки пероралните смъртоносни дози (LD_{50}) на *парацетамол* се движат от 295 mg/kg до 1212 mg/kg, и надхвърлят 4 g/kg при плъхове. Приблизителна LD_{50} на парацетамола интравенозно при кучета е била 826 mg/kg, а пероралната LD_{50} е била 2404 mg/kg. Продължителното прилагане на прекомерно високи дози парацетамол (1–7 g/kg) причиняват чернодробни и бъбречни увреждания при лабораторни животни.

Парацетамол не оказва ефект върху репродуктивността, той също няма мутагенен или канцерогенен ефект.

Псевдоефедрин хидрохлорид е умерено токсичен за лабораторни животни. Оралната стойност LD_{50} при мишки е била 371 mg/kg, а парентерални дози от 75 mg/kg при зайци, 371 mg/kg при плъхове и 400 mg/kg при мишки не са причинили смърт. Активната субстанция намалява наддаването на тегло и консумацията на храна при бременни плъхове и няма тератогенен ефект върху фетусите (намалява наддаването на тегло, оказва действие на осификацията). Според данни от NTP (Национална токсикологична програма), IARC (Международна агенция за изследвания на рака) и OSHA (Агенция за безопасност на труда и здраве), псевдоефедрин хидрохлорид не е канцерогенен. Няма данни в литературата за токсичност и мутагенност при многократни дози.

LD_{50} при орално и подкожно приложение на *декстрометорфан хидробромид* на лабораторни животни варира от 125 до 423 mg/kg, което говори за умерена токсичност на активната субстанция. При интравенозно прилагане стойностите LD_{50} са били под 30 mg/kg. Високи дози декстрометорфан хидробромид имат невропротективен и невротоксичен ефект (общо намаляване на активността, гърчове, потискане на дишането), докато 50-процентна ефективна доза не предизвиква никакви промени в поведението. Субстанцията има ефект в *medulla oblongata*, като повишава прага на кашличния рефлекс. Няма данни в литературата за токсичност при многократни дози и мутагенност.

Според данни от NTP (Национална токсикологична програма), IARC (Международна агенция за изследвания на рака) и OSHA (Агенция за безопасност на труда и здраве), декстрометорфан хидробромид не е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, gelatinised starch, talc, maize starch, magnesium stearate, hydroxypropylmethylcellulose, titanium dioxide, quinoline colour E104, indigoid colour E132, macrogol.

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от влага и светлина. Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 12 филтрирани таблетки





Блистерна опаковка (Алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 24 филмирани таблетки

6. 6 Инструкции за употреба и разпространение

Не са необходими специални инструкции

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КХП

11 юли 2000

