



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DALERON® COLD3 325 mg/ 30 mg/15 mg film coated tablets  
ДАЛЕРОН КОЛД 3 325 mg/ 30 mg/ 15 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 325 mg парациетамол (paracetamol), 30 mg псевдофедринов хидрохлорид (pseudoephedrine hydrochloride) и 15 mg декстраметорфанов хидробромид (dextromethorphan hydrobromide).

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

## 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 парациетамол, псевдофедрин, дексетрометорфан 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 срцето(ангина пекторис);
- Съпътстваща терапия с антидепресанти инхибитори на моноаминооксидазата;
- Вирусен хепатит;
- Броден дефицит на глукозо- 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 бъбречная и чернодробна дисфункция могат да вземат лекарството само под лекарско наблюдение.

Лекарствения продукт не е подходящ за пациенти със сърдечна недостатъчност, ритъмни и/или проводни нарушения на срцето, 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ .....	11-2902, 03.09.08
Одобрено: 16/15.07.08	

Таблетките Далерон КОЛДЗ не трябва да се вземат в комбинация с други лекарствени продукти, които съдържат парacetамол и други комбинирани продукти, прилагани при простуда и грип.

Препоръчваните дози не трябва да се превишават.

Пациентите, които вземат таблетките Далерон КОЛДЗ 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 бидат 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 псевдофедрин.

#### 4.5 Лекарствени взаимодействия 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 парacetамол и ефектът му да бъде по-слаб.
- Метоклопрамид и домперидон увеличават абсорбирането на парacetамол.
- 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 рифамицин.
- Салицилатамид удължава времето за екскретиране на парacetамол, което води до натрупване на активна субстанция и до увеличено образуване на токсични метаболити.
- Едновременното приемане на парacetамол и на етанол може да увеличи хепатотоксичността на парacetамол.
- Взаимодействия някои лабораторни тестове – неверни резултати при изследване на никочната киселина в кървта по метода с фосфо-волфрамова киселина и на кървната захар при използване на глукозо оксидаза-пероксидазен тест.

##### Псевдофедрин

- Лекарството не може да се използва едновременно с инхибиторите на моноаминооксидазата (МАО); то не трябва също да се взема две седмици след приключване на лечението с инхибиторите на МАО. Едновременната им употреба може да предизвика тежка хипертонична криза, главоболие и хиперпирексия, както и опасни сърдечни аритмии. Тъй като псевдофедринът е симпатикомиметик, той стимулира индиректно освобождаването на норепинефрин, като едновременно с това инхибиторите на МАО 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 усилива дейността на симпатиковата нервна система.

- При едновременна употреба на псевдофедрин и метилдопа може да настъпи нарушение на регулирането на артериалното налягане и като възможен резултат от него – хипертонична криза. Псевдофедрин 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 псевдофедрин със субстанции за алкализиране на урината, т.е. натриев хидроген карбонат, екскретирането на псевдофедрин значително се забавя.

#### *Декстрометорфан*

- Декстрометорфан не трябва да се взема едновременно с инхибиторите на моноаминооксидазата, 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 МАО 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-450IID6, 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.

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

Парацетамол: според FDA категория В.

Псевдофедрин: 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 препоръчваните 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 устата, ажитация, неспокойствие, сънливост, замаяност, коремна болка, бързопреходен трепер, сърцебиене, нарушения в акомодацията и главоболие; предизвикани от парацетамол – хематологични (тромбоцитопения, левкопения), умора, повръщане, диарея, панкреатит, повишени чернодробни ензими. Хипертония и аритмия може да настъпят рядко.

#### 4.9 Предозиране

##### *Парацетамол*

Значително по-високи от препоръчваните дози (5,0 g за възрастни) може да предизвикат тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност. При деца признаките на остро предозиране се проявяват при дози над 150 mg/kg телесно тегло. Признаките на остро предозиране през първите 24 часа се манифестираят като гадене, повръщане, засилено потене и коремни болки. Признаките 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-ацетилицистеин, който трябва да се дава през първите 10-12 часа след предозираната доза.

##### *Псевдофефедрин*

След приемане на предозирана доза нежеланите реакции от лекарствения продукт се изострят, по-специално ажитацията, 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 признаки 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, раздразнителност, нарушения на зрението, задържане на урина, промяна в мускулните рефлекси, 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

Филмирани таблети Далерон КОЛД3 съдържат аналгетик и антипиретик паракетамол, пероралния деконгестант псевдофедринов хидрохлорид и противкашлично средство декстрометорфанов хидробромид. Лекарственият продукт облекчава едновременно няколко симптома, характерни за простудните състояния. Според АТС- класификацията лекарството спада към групата N02BE51 (комбинирани продукти паракетамол 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 антивъзпалителен ефект. В сравнение с нестероидните противовъзпалителни активни субстанции паракетамол 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 паракетамол е в резултат от приското му въздействие върху центъра за регулиране на телесната температура в хипоталамуса. Парацетамол увеличава изльчването на топлина чрез разширяване на периферните кръвоносни съдове и чрез усилване на кръвообращението и потенето.

*Псевдофедрин* е симпатомимичен амин с пряко и непряко действие върху адренергичните рецептори. Той действа като агонист на  $\beta$ -адренергичните рецептори в сърцето и гладката мускулатура на бронхите и на периферните  $\alpha$ -адренергични рецептори; непряко той действа върху изльчването на невротрансмитери (норепинефрин) от адренергичните неврони.

Деконгестивният ефект на псевдофедрин е резултат от приското агонистично въздействие върху  $\alpha$ -адренергичните рецептори на съдовата гладка мускулатура в лигавицата на дихателния тракт. Поради свиването на разширениите артериоли се намалява притокът на кръв в назофарингеалната мукоза и поради това се намалява носното кръвонапълване и секрецията от носа. В сравнение с ефедрина псевдофедрин стимулира  $\beta$ -адренергичните рецептори в много по-слаба степен. Псевдофедрин 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. Антиitusивният 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. Пикови 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 предозиране, 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 глюкороновата и със сулфоновата киселина.

Когато се дава в обичайни дози, парацетамол се метаболизира в сулфати и глюкорониди, а малка част от активната субстанция се превръща в N-ацетил-р-бензохинонимин – високореактивен метаболит, който е токсичен за чернодробните клетки. Той обикновено бързо се свързва с клетъчната съставка глутатион и 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 ексесивните токсични метаболити се свързват ковалентно с жизненоважните клетъчни съставки и предизвикват остра чернодробна некроза.

Времето на полуживот варира от 1,5 до 3 часа (средно 2,3 часа).

При стари хора средната стойност на времето на полуживот е същата (2,17 часа) и не е необходимо коригиране на дозировката. При пациенти със стабилно хронично чернодробно заболяване е безопасно приемането на парацетамол в терапевтични дози. При пациенти с леко до умерено чернодробна заболяване се препоръчва удължаване на интервала между дозите.

Малка част от лекарството се изльчва 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 изльчва в жълчката. Около 90% от парацетамол се екскретира от тялото за 24 часа.

След перорална доза *псевдофедрин* бързо и лесно се абсорбира в интестиналния тракт (>95%). Деконgestивният 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. Псевдофедрин 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 изльчва под формата на метаболити. Един до 6% от активната субстанция се екскретират под формата на активния метаболит норпсевдофедрин, който стимулира нервната система. Времето на полуелиминиране зависи от pH на урината. При pH 5,5 до 6 времето на полуживот 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.

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

Тъй като псевдофедрин и неговите метаболити преди всичко се изльчват 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; пикови 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 сулфоновата киселина. Основната част от активната субстанция се O-деметилира в активния метаболит декстрорфан, на който се дължи антитусивният ефект. Метаболизъмът силно зависи от генетичния полиморфизъм. Има зависимости от фенотипа индивидуални различия 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 рисъкът 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 конюгирали метаболити, а малка част – под формата на непроменена активна субстанция. Времето на полуживот на дексетрометорфан е от 1,4 до 3,9 часа, а този на дексетрорфан – от 3,4 до 5,6 часа.

Поради това, че основният активен метаболит дексетрорфан се екскретира през бъбреците при пациенти с нарушена бъбречна функция дозировката трябва да се 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 парасетамола интравенозно при кучета е била 826 mg/kg, а пероралната  $LD_{50}$  е била 2404 mg/kg. Продължителното прилагане на прекомерно високи дози парасетамол (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.

*Псевдофедринов 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), псевдофедрин хидрохлорид не е канцерогенен. Няма данни в литературата за токсичност и мутагенност при многократни дози.

$LD_{50}$  при орално и подкожно приложение на *дексетрометорфен 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 дексетрометорфан хидробромид имат невропротективен и невротоксичен ефект (общо намаляване на активността, гърчове, потискане на дихането), 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), дексетрометорфан хидробромид не е канцерогенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден хидратиран, прежелатинизирано нишесте, талк, царевично нишесте, магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза, титанов диоксид, оцветител квинолин жълт E104, индиготин E132, макрогол.

### 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 под 30°C.

**Да се съхранява на място, недостъпно за деца.**

**6.5 Данни за опаковката**

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

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

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-7133

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10.04.2003

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

30 юли 2008 год.

