

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),  
а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного посвідчення  
(п. 4, розділ IV)

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування  
лікарського засобу (за наявності – номер  
реєстраційного  
посвідчення):

Триколд Мікс<sup>®</sup>

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або  
планується реєстрація

Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження

 так  ні (якщо ні, обґрунтуйте)

Триколд Мікс<sup>®</sup> гранули для орального розчину зі смаком лимона, гранули для орального розчину зі смаком полуниці, гранули для орального розчину зі смаком чорної смородини це суміші парацетамолу, аскорбінової кислоти та фенілефрину, які зазвичай призначаються для короткочасного полегшення симптомів застуди та грипу, включаючи головний біль, лихоманку, закладеність носа, синусит та біль, пов'язаний з цим, біль у горлі та тілі.

## 2. Фармакологія:

1) первинна  
фармакодинаміка

Парацетамол є знеболюючим і жарознижуючим препаратом. Він діє як інгібітор синтезу простагландинів у центральній нервовій системі, впливає на центр регулювання тепла в гіпоталамусі. Фенілефрин гідрохлорид є симпатоміметиком. Його основна дія – пряма стимуляція адренергічних рецепторів, головним чином альфа-адренергічних рецепторів і частково – з непрямим ефектом, спричиненим вивільненням норадреналіну. Фенілефрин гідрохлорид зменшує набряк слизової носа. Він діє шляхом звуження артеріол, збільшує загальний периферичний опір судин та артеріальний тиск. Аскорбінова кислота додається до лікарської композиції для заповнення втрати вітаміну С, яка може статися на початку вірусної інфекції. Відомо, що аскорбінова кислота відіграє важливу роль у захисті

організму від інфекцій, також необхідна нормальна робота Т-лімфоцитів та ефективна фагоцитарна активність лейкоцитів. Жодна діюча речовина не викликає сонливості.

2) вторинна фармакодинаміка

НД

3) фармакологія безпеки

Під час тривалого лікування рекомендується контролювати функцію печінки та показники периферичної крові. Застосування фенілефрину, що входить до складу лікарського засобу, може спричинити напади стенокардії.

Ацетамінофен зазвичай використовується для купірування болю та лихоманки. Організації із захисту прав пацієнтів рекомендують ацетамінофен в якості препарату вибору пацієнтам із захворюваннями нирок. Хоча деякі дослідження припускають ризик ниркової недостатності після застосування ацетамінофену, вплив ацетамінофену на ризик ниркової недостатності незрозумілий. Метою цього дослідження було продемонструвати будь-які кореляційні зв'язки між лікуванням ацетамінофеном та нирковою недостатністю. Було виконано систематичний огляд та мета-аналіз зв'язку між ацетамінофеном та нирковою недостатністю у дорослих, здійснивши пошук у базах даних Cochrane Library, PubMed та Embase з початку до 16 червня 2019 року у дорослих. Лікарі, які призначають ацетамінофен, повинні брати до уваги потенційні несприятливі наслідки для нирок. Подовжне дослідження для додаткового вивчення цього зв'язку є виправданим.

4) фармакодинамічні взаємодії

НД

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію

НД

2) поглинання

*Парацетамол*: легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту.

*Фенілефрин гідрохлорид*: через нерівномірне

всмоктування та метаболізм моноаміноксидази в кишечнику та печінці, фенілефрин зменшує біодоступність із шлунково-кишкового тракту.

*Для аскорбінової кислоти:*

*Поглинання.* Аскорбінова кислота всмоктується переважно у верхній частині тонкої кишки шляхом натрієво-залежного активного транспорту. Якщо аскорбінова кислота присутня у високих концентраціях, то її всмоктування також відбувається за допомогою пасивної дифузії. Зі збільшенням пероральних доз аскорбінової кислоти з 1 г до 12 г питома вага всмоктування препарату зменшувалася (приблизно від 50% до 15%). Розлади шлунково-кишкового тракту (гастрит, виразка, запор, діарея, гельмінтози, лямбліоз), прийом свіжих фруктових-овочевих соків та луже пиття можуть порушити засвоєння вітаміну С.

### 3) розподіл

*Парацетамол:* метаболізується в печінці та виводиться із сечею, головним чином у вигляді кон'югатів глюкуроніду та сульфату.

*Фенілефрин гідрохлорид:* через нерівномірне всмоктування та метаболізм першого проходження моноаміноксидазою в кишечнику та печінці фенілефрин знижує біодоступність із шлунково-кишкового тракту.

*Для аскорбінової кислоти:*

Розподіл: Зв'язування аскорбінової кислоти з білками плазми крові становить приблизно 24%. Як правило, концентрація аскорбінової кислоти в сироватці крові становить 10 мг/л (60 мкмоль/л) з точки зору достатнього споживання аскорбінової кислоти. Зниження концентрації аскорбінової кислоти в сироватці крові нижче 4 мг/л (20 мкмоль/л) свідчить про недостатнє споживання вітаміну С.

### 4) метаболізм

*Парацетамол:* метаболізується в печінці та виводиться із сечею, головним чином у вигляді кон'югатів глюкуроніду та сульфату.

*Фенілефрин гідрохлорид:* через нерівномірне всмоктування та метаболізм моноаміноксидази в кишечнику та печінці, фенілефрин знижує біодоступність

із шлунково-кишкового тракту.

*Для аскорбінової кислоти:*

**Метаболізм:** аскорбінова кислота метаболізується частково через дегідроаскорбінову кислоту до щавлевої кислоти та інших продуктів. При вживанні в надмірній кількості аскорбінова кислота переважно виводиться у незміненому вигляді із сечею та фекаліями. Аскорбінова кислота-2-сульфат також виступає у вигляді метаболіту аскорбінової кислоти в сечі. Куріння та зловживання етиловим спиртом прискорює розпад аскорбінової кислоти (перетворення на неактивні метаболіти), різко зменшуючи її запас в організмі. Фізіологічний рівень депо аскорбінової кислоти в організмі становить близько 1,5 г. Вона осідає в задній частині гіпофіза, корі надниркових залоз, епітелії ока, проміжних клітинах насінних залоз, яєчниках, печінці, мозку, селезінці, підшлунковій залозі, легенях, нирках, кишковій стінці, серці, м'язах, щитовидній залозі. Вона легко проникає з плазми в лейкоцити, тромбоцити та майже всі тканини.

5) виведення

*Парацетамол:* метаболізується в печінці та виводиться із сечею, головним чином у вигляді кон'югатів глюкуроніду та сульфату.

*Фенілефрин гідрохлорид:* виводиться з сечею майже повністю у вигляді кон'югату сульфату.

*Для аскорбінової кислоти:*

**Виведення:** незмінений аскорбат та його метаболіти виводяться нирками, кишечником через піт та проникають у грудне молоко. Період напіввиведення аскорбінової кислоти залежить від способу введення, введеної кількості та швидкості всмоктування. Після перорального прийому 1 г аскорбінової кислоти період напіввиведення становить близько 13 годин. При прийомі до 3 г аскорбінової кислоти на добу основний шлях виведення – нирковий. При дозах, що перевищують 3 г/добу, він виводиться як з калом, так і з сечею (у незміненому вигляді).

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)

Метоклопрамід і домперидон можуть збільшити швидкість всмоктування парацетамолу, тоді як холестирамін може зменшити її. Тривалий регулярний щоденний прийом парацетамолу може посилити антикоагулянтну дію варфарину та ризик кровотечі.

Барбітурати зменшують жарознижувальну дію парацетамолу. Антисудомні засоби (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), які стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичну дію парацетамолу на печінку через підвищений рівень перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. Відповідне введення високих доз парацетамолу з ізоніазидом збільшує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Не слід застосовувати одночасно з алкоголем. Взаємодія фенілефрину з інгібіторами моноаміноксидази має гіпертонічну дію, з трициклічними антидепресантами – підвищений ризик серцево-судинних розладів, з дигоксином та серцевими глікозидами – розлад серцебиття або інфаркт міокарда. Фенілефрин з іншими симпатоміметиками збільшує ризик розвитку побічних ефектів серцево-судинної системи. Фенілефрин може зменшити ефективність бета-адреноблокаторів та інших антигіпертензивних препаратів (резерпін, метилдопа та ін.), а також підвищений ризик гіпертонії та інших порушень серцево-судинної системи. Аскорбінова кислота, що приймається всередину, збільшує всмоктування пеніциліну, заліза, знижує ефективність гепарину та непрямих антикоагулянтів, збільшує ризик кристалурії при лікуванні саліцилатами. Антидепресанти, антипаркинсонові та антипсихотичні препарати, похідні фенотіазину збільшують ризик затримки сечі, сухості в роті, запорів. Глюкокортикостероїди призводять до збільшення ризику розвитку глаукоми. Всмоктування вітаміну С зменшується, якщо одночасно приймати оральні контрацептиви з фруктовими або овочевими соками, лужними напоями. Відповідне введення вітаміну С та дефероксаміну збільшує токсичність заліза в тканинах, особливо в серцевому м'язі, що може призвести до декомпенсації кровообігу. Вітамін С можна приймати лише через 2 години після введеної дози дефероксаміну. Тривале введення високих доз пацієнтам, які проходять лікування дисульфірамом, пригнічує реакцію дисульфіраму на алкоголь. Високі дози ліків знижують ефективність трициклічних депресантів.

7) інші фармакокінетичні дослідження НД

#### 4. Токсикологія:

1) токсичність Гостра пероральна токсичність парацетамолу

однократної дози	(ацетамінофену), аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду оцінювалась у різних видів тварин, включаючи кроликів, мишей тощо). У всіх тестах відзначалися низькі ознаки гострої пероральної токсичності парацетамолу (ацетамінофену).
2) токсичність багатократних доз	Експериментальні дослідження, що вивчають можливий зв'язок між ожирінням та сприйнятливостю до хімічної токсичності, є обмеженими. У цьому дослідженні ми здійснили 13-тижневе вивчення токсичності ацетамінофену (АРАР), добре відомого препарату, який проявляє гепатотоксичність в якості побічного ефекту, використовуючи модель щурів з ожирінням для вивчення відмінностей в сприйнятливості між людьми з ожирінням і здоровими людьми. Самцям щурів F344 і ожирілим щурам лінії Zucker (худим і жирним) вводили з їжею 0, 80, 253, 800, 2530 або 8000 ppm АРАР протягом 13 тижнів. Жодної значної токсичності, пов'язаної з лікуванням АРАР, не спостерігалось з точки зору клінічних ознак та гематології у всіх трьох штабів. Рівні відсутності виявлених несприятливих ефектів (NOAEL) АРАР були оцінені як 2530 ppm у F344 та худих щурів (142,1 та 152,8 мг/кг маси тіла на добу відповідно) та більше 8000 ppm у жирних щурів (>539,9 мг/кг маси тіла на добу). Ці результати свідчать про те, що щури лінії Zucker із ожирінням можуть бути менш сприйнятливими до АРАР-залежної токсичності в печінці, ніж худі.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Пероральне введення ацетамінофену викликало ембріотоксичний ефект у найвищих дозах без будь-яких макроскопічних вад розвитку та лише незначно погіршувало морфологію печінки плода щурів.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	НД
4) канцерогенність:	Йоханссон С.Л. та ін. (1981) досліджували шість груп самців щурів лінії Sprague-Dawley, які отримували в раціоні фенацетин, феназон або кофеїн чи комбінації цих хімічних речовин. Інша група отримувала парацетамол в раціоні, а наступна група отримувала лише контрольний раціон. Щури отримували препарат до 117 тижнів. Пухлини балії нирок спостерігалися тільки у щурів, які отримували лише фенацетин або феназон чи в комбінації з кофеїном, причому феназон мав трохи більшу активність щодо сечовивідних шляхів, ніж фенацетин. Фенацетин,

однак, мав сильніший канцерогенний ефект, викликаючи злоякісну пухлину у 31 випадку. Найбільшу частоту пухлин відзначено в сечовивідних шляхах і нирках, за якими слідують плоскоклітинні карциноми голови та шиї. У половини щурів, які отримували комбінацію фенацетину, феназону та кофеїну, розвинулися гепатоми. Поясненням може бути те, що додавання феназону та кофеїну змінило метаболізм фенацетину, збільшивши вироблення N-гідроксифенацетину, відомого канцерогену печінки.

довгострокові дослідження НД

короткострокові або середньострокові дослідження НД

додаткові дослідження НД

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:

Вивчено вплив комбінації парацетамолу та кофеїну на внутрішньоутробний розвиток у щурів. Парацетамол: кофеїн отримували з співвідношенням між сполуками 5:1 (w/w) і вводили перорально в водній суспензії Tween-80 один раз на день вагітним щурам лінії Wistar на 8–14 дні вагітності (пробка = день 1). Низька доза була аналогічною препарату, доступному без рецепта (OTC), 3,5 мг/кг парацетамолу і 0,7 мг/кг кофеїну. Середня доза становила 35,0 і 7,0 мг/кг, а висока доза – 350,0 і 70,0 мг/кг для парацетамолу і кофеїну відповідно. На 21 день гестації плоди були отримані шляхом лапаротомії. Підраховували жовті тіла, плоди та кількість місць імплантації. Живі плоди обстежили на наявність зовнішніх, вісцеральних і скелетних вад розвитку. Спостерігалось значне зниження прибавки маси тіла матері і ваги печінки у всіх групах, які отримували ліки, і зниження ваги нирок у групах із середньою і високою дозою. Було виявлено дозозалежні ефекти в групах середньої і високої доз на масу тіла/зріст плоду і масу плаценти. У жодній з трьох дозованих груп не спостерігалось збільшення зовнішніх або внутрішніх вроджених вад розвитку.

вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток НД

ембріотоксичність

Оцінка токсичної дії ацетамінофену на плід щурів. Ацетамінофен, суспендований в розчині Tween-80, вводили один раз на день перорально через шлунковий зонд вагітним щурам лінії Wistar з 8 по 14 день вагітності в дозах: 3,5 (P1), 35,0 (P2), 350,0 мг/кг (P3). Вагітних самок оперували на 21 день вагітності і підраховували кількість жовтих тіл, імплантатів, резорбції і плодів. Плоди і плаценти зважували та перевіряли довжину плодів і їх хвостів. Препарати печінки плода досліджували за допомогою світлової мікроскопії в чотирьох барвниках: гематоксилін та еозин, срібло за Гоморі, за Ван Гізоном і періодична кислота Шиффа. Визначалася статистична різниця (p < 0,05) в довжині тіла плода в групі P3 без будь-яких макроскопічних вад розвитку, за винятком нестатистичної кількості підшкірних екхімозів. Гістологічні адаптивні зміни печінки плода спостерігалися епізодично у всіх досліджуваних групах. На закінчення слід зазначити, що пероральний прийом ацетамінофену в найвищих дозах викликав ембріотоксичний ефект без будь-яких макроскопічних дефектів і лише незначно порушував морфологію печінки плода щури.

пренатальна та постнатальна токсичність

Парацетамол є загальнозживаним безрецептурним (ОТС) знеболюючим та жарознижуючим препаратом під час вагітності. Було проведено кілька досліджень на тваринах та людях щодо репродуктивної дії парацетамолу, і загальні результати не свідчать про те, що парацетамол є тератогеном. Однак є деякі дані, що прийом парацетамолу під час вагітності може впливати на зниження ваги і довжини тіла при народженні.

дослідження, в яких препарат вводять потомству (статево незрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти

НД

6) місцева переносимість

НД

7) додаткові дослідження токсичності:

НД

антигенність (утворення антитіл)

НД



імунотоксичність НД

вивчення механізмів дії НД

лікарська залежність НД

токсичність метаболітів НД

токсичність домішок НД

інше НД

5. Висновок щодо  
доклінічного  
дослідження НД

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Усенко О.А.

(П.І.Б.)

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
 що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),  
 а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів  
 протягом дії реєстраційного посвідчення  
 (п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

- 1. Найменування лікарського засобу Триколд Мікс®  
 (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):
- 2. Заявник ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна
- 3. Виробник Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, Плот № М-3, Індор  
 Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар,  
 Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія
- 4. Проведені дослідження:  так  ні (якщо ні, обґрунтуйте)

Лікарський засіб **Триколд Мікс®**, **гранули для орального розчину зі смаком лимона, гранули для орального розчину зі смаком полуниці, гранули для орального розчину зі смаком чорної смородини** є аналогічним референтному лікарському засобу **Колдрекс Хотрем® Лимон, порошок для орального розчину**, виробництва ГлаксоСмітКлайн Консьюмер Хелскер, Велика Британія. Лікарський засіб слід приймати всередину з гарячою водою, добре перемішати після повного розчинення гранул у воді, і він має той самий спосіб введення, ту саму дозу та режим дозування, що і референтний лікарський засіб. Відповідно до керівних принципів ЕМЕА (Док. посилання: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr), керівних принципів щодо дослідження біоеквівалентності «Якщо досліджуваний лікарський препарат являє собою водний розчин для прийому всередину на момент застосування і містить ту саму концентрацію діючої речовини, що і зареєстрований розчин для прийому всередину, то проведення досліджень біоеквівалентності не є необхідним».

- 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація Генеричний лікарський засіб
- 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер протоколу клінічного випробування НД
- 6. Фаза клінічного випробування НД

- 11
- |  |    |
|--|----|
| 7. Період клінічного випробування  | НД |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                              | НД |
| 9. Кількість досліджуваних   | НД |
| 10. Основна мета та вторинні цілі дослідження                                | НД |
| 11. Дизайн клінічного випробування   | НД |
| 12. Основні критерії включення   | НД |
| 13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії                    | НД |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії                 | НД |
| 15. Супутня терапія  | НД |
| 16. Критерії оцінки ефективності   | НД |
| 17. Критерії оцінки безпеки  | НД |
| 18. Статистичні методи   | НД |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.) | НД |
| 20. Результати аналізу ефективності  | НД |
| 21. Результати аналізу безпеки   | НД |
| 22. Висновок (заключення)  | НД |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Усенко О.А

(П.І.Б.)