

<b>МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО</b>	
Приложение към <i>11-15577/20.12.06</i> разрешение за употреба №	
<i>709/19.12.06</i>	<i>Omnia</i>

Кратка характеристика на продукта

### 1. Наименование на лекарствения продукт

Grippostad Night Drink  
Грипостад Нощна напитка

### 2. Качествен и количествен състав

#### 2.1 Лекарствени вещества

1 мерителна чашка (съответстваща на 30 ml) съдържа 15 mg dextromethorphan hydrobromide monohydrate и 600 mg paracetamol.

За помощните вещества виж т. 6.1

### 3. Лекарствена форма

Сироп

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

Грипостад нощна напитка се прилага за лечение на простуда и грип.

Грипостад нощна напитка:

Успокоява и потиска кашлицата.

Облекчава симптомите на простуда и грип, като температура, главоболие и мускулни болки, осигурявайки подобрене в общото състояние на пациентите, което им позволява да спят спокойно през нощта.

#### Забележка:

Лекарствени продукти, съдържащи парацетамол не трябва да се приемат продължително време или в по-високи дози освен по изричната препоръка на лекар.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Младежи над 16 години и възрастни трябва да приемат една мерителна чашка (еквивалентна на 30 ml) от Грипостад нощна напитка веднъж на ден.

Дозата на парацетамол трябва да се редуцира или дозовите интервали да се увеличат при пациенти страдащи от чернодробна или бъбречна недостатъчност или от синдрома на Gilbert.



### Начин на приложение

Грипостад нощна напитка трябва да се приема вечер преди лягане.

Настъпването на ефекта може да бъде забавено ако лекарствения продукт се приема след хранене.

За да се отвори опаковката капачката трябва да се натисне надолу и едновременно с това да се завърти и развие в посока на стрелката. След всяко приложение капачката трябва да се върне на мястото ѝ и да се завие докато се затвори бутилката.

Грипостад нощна напитка може да се прилага докато отзвучат симптомите, но не повече от 3-4 дена освен в случаите, на изрично указание от лекар. В случай на повишена температура или ако няма подобрение в състоянието е нужна незабавна консултация с лекар.

Продължителното, нерационално приемане на обезболяващи лекарства във високи дози, може да доведе до поява на главоболие, което не трябва да бъде лекувано чрез повишаване на дозите на тези лекарства. Най-общо редовната употреба на обезболяващи лекарства, особено ако се приемат няколко в комбинация, може да доведе до перманентно увреждане на бъбреците с риск от развитие на бъбречна недостатъчност (анагелтична лекарство-индуцирана нефропатия)

Внезапното спиране на приема на лекарствения продукт след продължителна, нерационална употреба, във високи дози може да доведе до поява на главоболие, умора, болки в мускулите, нервност и други симптоми. Отзвучаването на тези симптоми е в рамките на няколко дни. Не трябва да се прилагат други обезболяващи лекарства през този период или единствено тези изрично предписани от лекар.

### 4.3 Противопоказания

Грипостад нощна напитка е противопоказан при:

- Пациенти със свръхчувствителност към някоя от активните съставки или помощните вещества
- Пациенти с бронхиална астма
- Пациенти с хронична обструктивна белодробна болест
- Пациенти с пневмония
- Пациенти с дихателна недостатъчност или потискане на дишането.
- Деца и младежи под 16 години
- Пациенти, страдащи от наследствена непоносимост към фруктоза, от глюкозо-галактозна малабсорбция и сукрозо-изомалтозен дефицит.



#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

*Специални предупреждения при употреба*

Грипостад нощна напитка трябва да се приема с особено внимание и под медицински контрол при

- Пациенти, едновременно приемащи MAO инхибитори
- Пациенти с увредена чернодробна функция (напр. поради хронична злоупотреба с алкохол или поради хепатит)
- Пациенти с увредена бъбречна функция
- Пациенти със синдрома на Gilbert
- Да не се приема съвместно с други парацетамол съдържащи продукти

Лекарството съдържа сорбитол. Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Грипостад нощна напитка.

За да се избегнат проблеми с експекторацията не се препоръчва употребата на Грипостад нощна напитка при кашлица придружена от значителна мукус-на продукция.

#### *Предупреждения*

Лекарственият продукт съдържа 18% (v/v) етанол (алкохол). При приемане съгласно указанията, всяка доза (1 мерителна чашка) води до приемане на доза еквивалента на 4.26 g алкохол.

Внимание! Това лекарство не трябва да се използва от пациенти, страдащи от чернодробни заболявания, алкохолизъм, епилепсия, и мозъчни увреждания, по време на бременност и кърмене или при малки деца и младежи под 16 години.

Парацетамол не трябва да се приема продължително време, във високи дози или в комбинация с други лекарства, тъй като няма данни за неговата безопасност в тези случаи.

#### 4.5 Взаимодействия

Предшествашо или едновременно лечение с антидепресанти от групата на MAO-инхибиторите може да доведе до ефекти върху централната нервна система, като възбуда, висока температура и промени в респираторната и циркулаторна функции. Едновременната употреба на този продукт с други лекарства потискащи централната нервна система може да потенцира техния ефект.

При едновременната употреба на този продукт с лекарства, които водят до



ензимна индукция в черния дроб, като хипнотици и антиконвулсивни лекарства (напр. Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, парацетамолът може дори в терапевтични, безопасни при нормални обстоятелства, дози да доведе до увреждане на черния дроб. Същото се отнася и при прилагане при алкохолна зависимост.

Едновременната употреба на парацетамол и хлорамфеникол може значително да понижи екскрецията на хлорамфеникола и от там да повиши токсичността му.

Съпътстващата употреба на парацетамол и AZT (zidovudine) увеличава риска от неутропения. Пациенти подложени на AZT-терапия, трябва да прилагат Грипостад нощна напитка само след консултация с лекар.

Едновременното прилагане с лекарства, които забавят стомашния пасаж напр. proprantherline, може да доведе до забавяне абсорбцията на парацетамола и съответно до отложено начало на действието му.

Едновременното прилагане с лекарства, които ускоряват стомашния пасаж, напр. metoclopramide, може да доведе до повишаване скоростта на абсорбция на парацетамола и съответно да доведат до ускоряване на действието му.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Грипостад нощна напитка е противопоказан при бременост и по време на кърмене.

Бременните не трябва да приемат Грипостад нощна напитка защото съдържа алкохол.

Експериментални изследвания и наблюдения при хора показват, че няма доказателства, че използването на декстрометорфан хидробромид може да притежава тератогенен потенциал. Проучвания върху значителен брой (923) двойки майки-деца не дава доказателство за връзка между употребата на парацетамол през първите три или четири месеца на бремеността и поява на малформации. Все пак бременните трябва да приемат парацетамол единствено след внимателна преценка на очакваните ползи по отношение на потенциалните рискове.

Парацетамол се екскретира в кърмата. След еднократна употреба на доза от 650 mg, средната му концентрация в кърмата е 11 µg/ml.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори при употреба съгласно указанията, това лекарство може в някои случаи



да доведе до умора, промяна на вниманието до такава степен, която да доведе до нарушение на способността за активно участие в движението по пътищата или на работата с машини. Този риск възниква особено в случаите, когато лекарството се прилага в комбинация с алкохол или с лекарства, които могат да доведат до нарушаване на вниманието.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

**Нечести:** Декстрометорфан хидробромид може да предизвика умора, световъртеж, гадене, гастроинтестинални симптоми и повръщане.

Има единични съобщения за злоупотреба и зависимост към декстрометорфан.

Нежеланите реакции при парацетамол са редки, но при свръхчувствителност може да се наблюдават зачервяване и много рядко са докладвани случаи на алергични реакции, включително и кожни обриви.

Има много редки съобщения за нарушения в кръвотворната дейност (тромбопения, левкопения, в единични случаи – агранулоцитоза, панцитопения).

В единични случаи, може да се наблюдава бронхоспазъм при предразположени пациенти, предизвикан от употребата на парацетамол (аналгетично лекарство индуцирана астма).

Съществуват изолирани съобщения за поява на тежки реакции на свръхчувствителност, свързани с употребата на парацетамол (ангионевротичен оток, диспнея, изпотяване, гадене, внезапно понижаване на кръвното налягане до състояние на шок).

#### **4.9 Предозиране**

##### **Симптоми на интоксикация**

##### **а) Декстрометорфан хидробромид**

Възбуда, замаяност, потискане на дишането, хипотония, тахикардия, повишен мускулен тонус, атаксия.

##### **б) Парацетамол**

Предозирането с парацетамол може да доведе до поява на признаци и симптоми на интоксикация в рамките на 24 до 48 часа. Могат да се появят нарушения във функцията на черния дроб поради некроза на чернодробните клетки до състояние на чернодробна кома, която може да доведе до фатален изход. Независимо от това е възможно да се развие и бъбречно увреждане поради некроза на реналните тубули.

Възможни симптоми на парацетамолна интоксикация по време на



- Първа фаза (ден 1): Гадене, повръщане, изпотяване, сънливост и общо неразположение.
- Втора фаза (ден 2): Субективно подобрене в общото състояние, но с тенденция за лека абдоминална болка, увеличаване на черния дроб, повишени нива на трансaminaзата и билирубина, увеличено протромбиново време, намалено уриниране
- Трета фаза (ден 3): Висока трансaminaзна активност, хепатит, нарушения в съсирването на кръвта, хипогликемия и развитие на чернодробна кома (виж т. 5.3 "Остра токсичност").

#### Овладяване на интоксикацията

##### а) Декстрометорфан хидробромид

При нужда е възможно прилагането на СМП (особено интубиране и асистирана вентилация). Може да се наложи също така да се приложат мерки за предотвратяване на загуба на топлина и обемно заместителна терапия.

##### б) Парацетамол

В случаите, когато се предполага интоксикация с парацетамол

- Стомашен лаваж в рамките на 6 часа след приема
- Интравенозно прилагане на донори на сулфхидрилни групи (напр. ацетилцистеин) в рамките на 8 часа след приема.
- Прилагане на диализа може да редуцира плазмената концентрация на парацетамол
- Препоръчва се анализ на плазмената концентрация на парацетамол

Предприемането на допълнителни мерки за овладяване на предозирането зависи от степента, етапа и клиничните симптоми на интоксикацията с парацетамол и включват прилагането на СМП.

## 5. Фармакологични данни

Фармакологична група: аналгетик/ антипиретик.

АТС код: R05X

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Декстрометорфан хидробромид е 3-метокси производно на levorphanol. Представява антитусивно средство, което в терапевтични дози, не проявява аналгетично, потискащо дишането или психомиметично действие и притежа-



ва слаб потенциал за предизвикване на зависимост.

Парацетамол притежава аналгетично, антипиретично и много слабо противовъзпалително действие. Механизмът му на действие не е напълно изяснен. Наблюдава се силна инхибиция на синтеза на церебралните простагландини и слаба инхибиция на синтеза на периферните простагландините. Освен това, парацетамол инхибира ефекта на ендогенните пирогени върху терморегулаторния център в хипоталамуса.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Декстрометорфан хидробромид

При перорален прием, декстрометорфан хидробромид се абсорбира бързо в гастроинтестиналния тракт. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация е 2 ч. Той се метаболизира в черния дроб (т.нар. „first-pass effect“). Основните метаболитни пътища включват окисляване O- и N-деметиране, последвани от конюгация. Основният активен метаболит е dextro[r]phan; други метаболити са (+)-3-methoxymorphinan и (+)-3-hydroxymorphinan. Генетичният полиморфизъм при окислителния метаболитизъм ([дебризокинов тип]) е 5-10%. Ето защо времето за елиминиране чрез урината в рамките на 48ч. при перорален прием на дозата може да варира между 20% и 86%. Свободните или свързаните метаболити се елиминират чрез урината; само малък процент от лекарството се екскретира непроменено. Елиминирането чрез фекалиите е по-малко от 1% от приложената доза. Елиминационният плазмен полуживот е 1.2-2.2 ч., но при полиморфно-свързан девиантен метаболитизъм може да достигне до 45ч. Началото на действието е в рамките на 15-30 минути след према на перорална доза, и продължителността на действието е около 3-6 ч.

### Парацетамол

При перорално прилагане, парацетамолът се абсорбира бързо и напълно. Наличността му в целия организъм е свързана с дозата и варира между 70% и 90%. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация е в интервала 0.5-1.5 ч., като зависи от вида на лекарствената форма. Свързването с плазмените протеини е слабо (до 10%) но може да нарастне в случай на предозиране. След биотрансформация в черния дроб (конюгация с глюкуроновата киселина (около 55%), сярна киселина (35%), цистеин и меркаптурова киселина), фармакологично неактивните метаболити се екскретират през бъбреците (по-малко от 4%, като непроменено лекарство). Токсичните метаболити p-aminophenol и в резултат на N-хидроксилиране, N-acetyl-p-benzoquinonimine, се произвеждат в малки количества и се свързват с глутатион и цистеин. Средното време за полуелиминиране е 1.5-2.5 ч. Обикновено екскрецията завършва в рамките на 24ч.

Времето на полуживот се увеличава при пациенти с увредена функция на



черния дроб и/или бъбреците, което води до предозиране и при новородени. Средната продължителност на действие (4-6 ч) и пикът в ефекта корелират много добре с лекарствената концентрация в плазмата.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### а) Остра токсичност

Пероралния прием на повече от 6 g парацетамол при хора може да доведе до плазмена концентрация от 200-300 µg/ml след 4 ч., 100-150 µg/ml след 8ч., 50-80 µg/ml след 12ч и 30-45 µg/ml след 15 ч, което може да доведе до увреждане на чернодробните клетки, с фатален изход резултиращ в чернодробна кома. Чернодробната токсичност на парацетамола е пряко свързана с неговата плазмена концентрация. Ензим-индуциращи вещества и приемът на алкохол може да предизвикат увреждане на черния дроб дори при обичайна дозировка на парацетамол.

#### б) Хронична токсичност/субхронична токсичност

##### Декстрометорфан хидробромид

Субхронични и хронични токсични изследвания при кучета и плъхове не са довели до доказване на лекарство-свързани токсични ефекти.

##### Парацетамол

Субхронични и хронични токсични изследвания на действието на парацетамол при мишки и плъхове показват лезии на гастроинтестиналния тракт, дискразия на кръвта, чернодробна и бъбречна паренхимна дегенерация до степен на некроза. Тези изменения вероятно са в резултат на механизма на действие на парацетамол (виж по-горе) и неговите биотрансформации. Предполага се, че метаболитите са причина за поява на токсични ефекти и съответните промени в органите, които също така са наблюдавани и при хора. Ето защо, парацетамол не трябва да се прилага продължително време и/или в по-високи дози. Има съобщения за случаи на обратим, хроничен активен хепатит при дневен перорален прием на дози от 3.9 g и 2.9 g и лечение в продължение на една година. Значително увреждане на черния дроб може да се появи при продължителен прием на високи дневни перорални дози (от около 6g парацетамол), напр. за период от 3 седмици, дори при липса на предварително съществуващо увреждане на черния дроб, напр. при хора неалкохолици.

Цялостните клинични/епидемиологични данни за безопасност - независимо от методологичните недостатъци и слабости на отделните проучвания – силно подкрепят предположението, че дългосрочната употреба на аналгетици може да доведе до нефропатия съпроводена с некроза на бъбречните папили и интерстициални нефрити, както и до вторичен пиелонефрит. След забраната на фенацетин, процента на диализата при пациенти страдащи от аналгетик-индуцираната нефропатия спада в редица страни (Швеция, Канада, Нова Зеландия, Австралия) въпреки стабилно увеличаващата се консумация на парацетамол-съдържащи болкоуспокояващи лекарства. Следователно, нефротоксичния риск асоцииран с парацетамола е по-нисък в срав-





нение с този, свързан с фенацетина.

*с) Мутагенни и канцерогенни свойства*

**Декстрометорфан хидробромид**

Тази субстанция не е напълно проучена по отношение на мутагенните ѝ свойства. Бактериалният тест за точкови мутации е негативен. Мутагенният потенциал не може да бъде правилно оценен. Дългосрочната канцерогенност при животни все още не е проучвана.

**Парацетамол**

Обширни проучвания не доказват значим генотоксичен риск свързан с терапевтичните, тоест не-токсични дози на парацетамола. Дългосрочни проучвания върху плъхове и мишки не доказват значим канцерогенен ефект при не-хепатотоксични дози на парацетамола.

*д) Репродуктивна токсичност*

**Декстрометорфан хидробромид**

Проучвания върху репродуктивната токсичност са проведени върху плъхове и зайци. Ембрионите и малките на плъховете не показват лекарство-свързани ефекти при дози до 50 mg/kg/дневно. Проучването при зайците показва известен брой ембриони (8.48%) със скелетни аномалии (незавършена осификация на първия метакарпал) при дози от 50 mg/kg/дневно. Прилагането му при бремени жени също е било проучено и доказва, че няма вредни ефекти, но времето и продължителността на лечението не са били достатъчно пълно документирани. Няма данни за екскрецията на декстрометорфан хидробромид в кърмата.

**Парацетамол**

Парацетамолът преминава плацентарната бариера. Проучванията при животни и данните от проучванията при хора не дават доказателства за наличие на тератогенен ефект.

**6. Фармацевтични данни**

**6.1 Помощни вещества**

Anethole, citric acid anhydrous (Ph.Eur.), ethanol 96%, glycerol 85%, sodium citrate dihydrate, sucrose, sorbitol solution 70% (crystallising) (Ph.Eur.), purified water, colorant E131.

Съдържа 18% (v/v) ethanol (алкохол).

1 мерителна чашка (съответстваща на 30 ml) съдържа 14 g въглехидрати (243 kJ съответно 58 kcal.)

**6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

**6.3 Срок на годност**

5 години.



Лекарството не трябва да се прилага след изтичането на този период.  
Да се използва бързо след първото отваряне на опаковката.

**6.4 Специални условия за съхранение**

Няма

**6.5 Данни за опаковката**

Стъклена бутилка с пластмасова капачка на винт.  
Оригинална опаковка съдържаща 90 ml сироп.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Germany  
Telephone: +49 6101 603-0; Fax: +49 6101 603-259

**8. Номер на разрешението за употреба No.**

**9. Дата на първа регистрация**

**10. Дата на актуализация на текста**

Септември 2004

**11. По лекарско предписание.**

