

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GRIPOFEN hard capsules
ГРИПОФЕН твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	П-5197, 16.06.09
Одобряно:	36/28.07.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа активни вещества: парацетамол (paracetamol) 200 mg, аскорбинова киселина (ascorbic acid) 150 mg, кофеин (caffeine) 25 mg, хлорфенаминов малеат (chlorphenamine maleate) 2,5 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула
Твърди цилиндрични желатинови капсули, цвят – бял непрозрачен (тяло и капаче)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на грипни инфекции и простудни заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приема се перорално с вода.

Възрастни: по 1 капсула 3-4 пъти дневно.

Деца над 12 години: при деца с тегло над 40 kg се приема по 1 капсула 1-2 пъти дневно.

Продължителността на курса на лечение не трябва да надвишава 5 дни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към парацетамол или към някои от другите съставки на продукта (активни или помощни вещества);

Тежки нарушения на функцията на бъбреците и черния дроб;

Генетично обусловена недостатъчност на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа с хемолитична анемия;

Повишено вътреочно налягане (тъсногълна глаукома);

Доброкачествена хипертрофия на простатната жлеза с ретенция на урина;

Деца под 12-годишна възраст;

Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Грипофен се прилага с внимание при чернодробни и бъбречни заболявания, като трябва да се контролира чернодробната и бъбречна функция. При продължително приемане на аналгетици, съдържащи парацетамол, е възможно да се индуцира нефропатия, която може да доведе до бъбречна недостатъчност.



Приемането на парацетамол може да повлияе лабораторните резултати от изследването на пикочната киселина и кръвната захар. При креатининов клирънс под 10 ml/min интервалът между 2 приема не бива да бъде по-малък от 8 часа.

Както при другите болкоуспокояващи средства, Грипофен не се употребява продължително време без назначение от лекар или без контрол.

При лечение с Грипофен е необходимо да се избягва употребата на алкохол.

Да не се приемат други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, за да се избегне предозиране.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Ако след 3-дневно приемане на Грипофен при деца над 12-годишна възраст и 5-дневно при възрастни настъпи влошаване на състоянието, лечението трябва да се преоцени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Грипофен не трябва да се приема едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол. Едновременното приемане на лекарствени продукти, които ускоряват разграждането на парацетамол в черния дроб, като напр. седативни и антиконвулсанти (вкл. глутетимид, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, може да засили хепатотоксичността на парацетамола. MAO инхибиторите потенцират действието на парацетамол. Оралните контрацептивни средства отслабват ефектите на парацетамол, поради това, че индуцират глюкуронидното и сулфатното му конюгиране. При забавено изпразване на стомаха (пропантелин) или при ускорено изпразване (метоклопрамид) може да се забави или съответно да се ускори ефекта на парацетамол в комбинирания лекарствен продукт. Циметидин, който е от групата на H₂-блокери, намалява токсичността и засилва аналгетичния ефект на парацетамол. Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти. Парацетамол като индуктор на микрозомалните чернодробни ензими може да редуцира ефектите на лекарствени продукти, които се подлагат на интензивна чернодробна биотрансформация. Парацетамол удължава плазмения полуживот на хлорамфеникол по пътя на компетитивно потискане на неговия метаболизъм и води до увеличен риск от миелотоксични ефекти. Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарствени продукти води до повишен риск от чернодробно увреждане.

Хлорфенамин не трябва да се прилага едновременно с калциев двухлорид, норадреналин и канамицин. Не трябва да се комбинира със сънотворни продукти.

Аскорбиновата киселина улеснява резорбцията на желязо и на алуминий (съдържащ се в антиацидни продукти) в червата, синергист е на витамин B₁ и гонадотропните хормони, но действа антагонистично на тироксина.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват контролирани проучвания върху бременната жена с Грипофен. Поради това не се препоръчва назначаване на Грипофен по време на бременност (особено през първите 3 месеца).

Кърмене

Не се препоръчва приемане на Грипофен по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за неблагоприятно повлияване на активното внимание, двигателната активност и рефлексите при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции, които могат да се наблюдават при лечение с Грипофен се определят като редки (0,01% - < 0,1%) и много рядки (< 0,01%).

Парацетамол

Нарушения на храносмилателната система

Редки: гадене, повръщане, безапетитие, жълтеница.

Нарушения на кожата и прилежащите тъкани

Редки: обриви и петехии.

Системни реакции на свръхчувствителност

Редки: ринит и астма;

Много рядко: пневмонит и анафилактоидни реакции.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Редки: тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза. При продължителна употреба - анемия, метхемоглобинемия, сулфхемоглобинемия, панцитопения.

Хлорфенамин

Общи нарушения

Температура и сърбеж (при продължителност на приема повече от 7 дни).

Нарушения на храносмилателната система

Сухота в устата, гастроинтестинални смущения.

Сензорни нарушения

Визуални смущения.

Нарушения на сърдечно-съдовата система

Редки: хипотония, бързопреходна тахикардия, обикновено 15-30 мин. след приема на продукта; ритъмни и проводни нарушения, артериална хипертония (при болни със сърдечно-съдови заболявания).

Нарушения на централната нервна система

Редки: бързопреходен лек тремор, обикновено 15-30 мин. след приема на продукта, сънливост, световъртеж, главоболие, конвулсии, халюцинации.

Нарушения на дихателната система

Апное.

Нарушение на урогениталната система

Ретенция на урината (при пациенти с хипертрофия на простатата).

Аскорбинова киселина

Общи нарушения

Болки в областта на корема, умора, зачервяване, алергични прояви.

Нарушение на урогениталната система

Подкисляване на урината, хипероксалурия (при високи дози).

Нарушения на храносмилателната система

Гадене, повръщане, повишена стомашна киселинност, нарушен зъбен емайл (при дози над 3 g).

Нарушения на централната нервна система

Главоболие, безсъние.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Хемолиза (при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа).

Нарушения на ендокринната система

Потискащо действие върху инсуларния апарат при болни с диабет и при пациенти с хипероксалурия.

Кофеин

Нарушения на централната нервна система

Инсомния, безпокойство, нервност, слабо изразен делириум.

Нарушение на урогениталната система

Повишена диуреза.

Нарушения на храносмилателната система



Гадене, повръщане, стомашно дразнене.

Грипофен

Нарушения на кожата и прилежащите тъкани

Редки: сърбеж, еритем.

Системни реакции на свръхчувствителност

Редки: уртикария, ангиоедем или астма, евентуално с анафилактичен шок.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Редки: вторични хематологични ефекти като тромбоцитопения, хемолитична анемия и левкопения до агранулоцитоза.

Нарушения на храносмилателната система

Леко повишение на трансаминазите при терапевтични дози Грипофен.

4.9 Предозиране

Парацетамол. Като токсични се считат дози над 140 mg/kg телесно тегло за възрастни и 7,5 до 10 g за деца. Интоксикацията води до чернодробно увреждане с различна тежест. Началните симптоми на предозирането включват гадене, повръщане и болки в корема. Чернодробна недостатъчност може да настъпи след 24-48 часа, като е възможно развитие на чернодробна некроза при дози от 10 до 15 g.

Хлорфенамин. При предозиране се наблюдават, вследствие на антихолинергичното му действие, атропиноподобни симптоми (зачервяване на лицето, втрещен поглед, мидриаза, сухота в устата, обстипация). Могат да настъпят централнообусловени признаци на интоксикация – халюцинации, нарушение на координацията или гърчове.

Аскорбинова киселина. Приемът на високи дози води до склонност към тромбози.

Кофеин. При предозиране се наблюдава главоболие, световъртеж, тремор, възбуда, тревожност, скотома, хиперестезия, тинитус, халюцинации, тахикардия, екстрасистоли, повишена диуреза, повръщане, диария.

Лечението включва стомашна промивка с активен въглен, симптоматични средства, приложение на N-ацетилцистеин, по възможност до 10 часа след приема.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анилиди. Парацетамол, комбинации, АТС код: N02BE51

Грипофен представлява комбиниран продукт, в състава на който влизат ненаркотичният аналгетик парацетамол, аскорбинова киселина, хлорфенамин и психостимулаторът кофеин.

Парацетамол притежава аналгетично и антипиретично действие с влияние върху периферната и централна нервна система. Механизмът на действие е свързан с потискане на простагландиновата синтеза посредством инхибиране на циклооксигеназата (слабо инхибира COX-1 и COX-2), както и с блокиране на брадикинин-чувствителните рецептори. Повлиява директно центъра на терморегулацията в хипоталамуса. Има слаба противовъзпалителна активност. При краткотрайна употреба парацетамол не нарушава кръвосъсирването и не уврежда стомашната лигавица.

Аскорбинова киселина подпомага естествените съпротивителни сили на организма срещу инфекциите. Намалжава капилярната пропускливост, потиска ексудативните и алергични реакции. Аскорбиновата киселина е универсален активатор на клетъчния метаболизъм.

Хлорфенамин представлява пропиламиново производно, блокиращо H₁-рецепторите, т.е. с антихистаминово действие. Той притежава седативен и антиеметичен ефект. Намалжава пропускливостта на капилярите, предизвиква отбъбване на възпалената лигавица на



дихателните пътища и потиска обилната секреция поради известен антихолинергичен ефект. Хлорфенамин има потискащо действие върху централната нервна система, като причинява сънливост и световъртеж. Тези ефекти се балансират от кофеина, включен в продукта Грипофен.

Кофеин е стимулатор на централната нервна система с аналептично действие. Той усилва и регулира процесите на възбуждане в главния мозък, усилва положителните условни рефлексии, повишава двигателната активност. Повишава тонуса на съдовете в главния мозък, предизвиква разширение на кръвоносните съдове в скелетната мускулатура, сърцето, бъбреците, снижава агрегацията на тромбоцитите. Намалява сънливостта, усещането за умора, повишава умствената и физическата работоспособност. Той е антагонист на алкохола и други наркотични вещества. Експериментално е установено, че кофеин повишава прага на болката.

Има установен синергизъм между отделните съставки на продукта. Установен е адитивен или суперадитивен синергизъм между парацетамол и кофеин по отношение на аналгетичното действие. Такова взаимодействие има и между витамин С и хлорфенамина, в резултат на което се засилва антиалергичната и противовъзпалителна активност. Кофеинът редуцира нежеланата сънливост и хипотония, които хлорфенаминът може да предизвика. С аскорбиновата киселина се намалява рискът от нейния дефицит при грипоподобни състояния, както и от някои нежелани лекарствени реакции на парацетамола. С хлорфенамина и аскорбиновата киселина се повлияват и алергичните компоненти (включително и бронхоспастичните) на възпалението на горните дихателни пътища. В резултат на съчетаване действията на компонентите си, Грипофен притежава ясно изразен и бързо настъпващ антипиретичен, аналгетичен, противовъзпалителен, локален деконгестивен, антихистаминов и антихолинергичен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Парацетамол

Резорбция

Резорбира се добре след перорално приложение. Максимални плазмени концентрации се достигат 1-2 часа след приема. Бионаличността му зависи от приетата доза и варира между 65 и 90% след перорален прием.

Разпределение

С плазмените протеини се свързва слабо – около 25%.

Метаболизъм

Метаболизира се в черния дроб, главно до глюкурониди и сулфати. При възрастни основният метаболит на парацетамола (приблизително 90%) се получава в резултат на глюкуроконюгация, а при деца – на сулфатна конюгация. Произвеждан в малко количество хепатотоксичният метаболит N-ацетилпарабензоквиноимин (приблизително 5%) се конюгира с чернодробния глутатион, а след това се екскретира с урината, свързан с цистеин или меркаптурова киселина.

Елиминиране

Елиминира се през бъбреците и урината. Около 3-5% от приетата доза се отделя в непроменен вид. Времето на полуелиминиране е 2-4 часа (при възрастни пациенти и пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция е удължено).

Аскорбинова киселина

Резорбция

Резорбира се в 70-80% в дуоденума и проксималната част на тънките черва. Резорбцията зависи от дозата – тя е около 70% при прием на 100 mg и само 50% - при прием на 1,5 g аскорбинова киселина.

Максималната плазмена концентрация се достига след 2-3 часа.

Разпределение

Свързва се в 25% с плазмените протеини. Разпределя се равномерно в тъканите на организма.

Метаболизъм

Метаболизира се в черния дроб до дехидроаскорбинова киселина, 2,3-дикетогулонова и до органични киселини: L-треонова и оксалова, L-ксилонова, L-ликсонова и L-ксилоза.

Елиминиране



Елиминира се през бъбреците в непроменен вид или под форма на метаболити – главно оксалова киселина.

Хлорфенамин

Резорбция

Резорбира се добре от храносмилателния тракт. При здрави лица след перорален прием на 12 mg хлорфенаминов малеат максималната плазмена концентрация се достига след около 2 часа.

Разпределение

72% от приетото количество се свързва с плазмените протеини. Разпределя се равномерно в тъканите и кръвта. Преминава през плацентата и в майчиното мляко.

Метаболизъм

Метаболизира в черния дроб – хидроксилиране, конюгация, деметилиране и образуване на азотни и серни оксиди.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране в плазмата е 12-15 часа. Елиминира се през урината главно като деметилирани продукти.

Кофеин

Резорбция

Резорбира се добре в стомашно-чревния тракт, особено под формата на соли.

Разпределение

Почти не се свързва с плазмените протеини. Преминава трансплацентарно и през хемато-енцефалната бариера.

Метаболизъм

Метаболизира се в микрозомите на хепатоцитите чрез деметилиране.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране е около 3-4 часа. Елиминира се с урината под формата на метаболити в 90-92% и непроменен – 8-10%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведените експериментални изследвания за токсичност на парацетамол доказват по-слаба остра токсичност при плъхове в сравнение с мишки.

<u>Вид животни</u>	<u>Пол</u>	<u>LD₅₀ mg/kg p.o.</u>
мишки	мъжки	1212 (851-1727)
	женски	945 (622-1435)
плъхове	мъжки	> 4000
	женски	> 4000

Задълбочено проучване на чернодробно увреждане при мишки вследствие на високи дози acetaminophen (400 и 600 mg/kg p.o.) доказва значително повишени стойности на серумната глутамат-пируват-трансаминаза, глутамат-оксалат-трансаминаза и общия билирубин, докато алкалната фосфатаза остава непроменена.

Няма данни за ембриотоксично, тератогенно и канцерогенно действие на парацетамол.

Аскорбиновата киселина се понася много добре и се счита за нетоксична в изключително широки граници. Това се потвърждава от редица токсикологични изследвания, както и клинични проучвания за поносимост. Морски свинчета понасят добре дневни дози от 560 до 1000 пъти по-високи от необходимите без никакви токсични ефекти. Задълбочени токсикологични изследвания са проведени върху зайци, морски свинчета и плъхове. При зайци след 4-месечно парентерално приложение на дневни дози 200 mg/kg се наблюдават преходни субконюнктивални хеморагии без каквито и да е други токсични прояви. Плъхове, третирани с дневна орална доза 6,5 g/kg аскорбинова киселина за 6 седмици и с дневна орална доза 2 g/kg за 2 години не са показали никакви патологични отклонения в сравнение с контролните животни. Морски свинчета понасят без никакви токсични прояви дневни дози от 8,9 g/kg в продължение на 14 седмици.



Средната летална доза на хлорфенамин при перорално приложение на мишки е LD₅₀ - 162 mg/kg телесно тегло. При перорално приложение на плъхове, порода Wistar, LD₅₀ е 300 mg/kg телесно тегло.

Средните летални дози на хлорфенамин малеат при плъхове на различна възраст са следните:

Порода	Възраст	Начин на въвеждане	Средни летални дози в mg/kg тегло
Wistar	Еднодневни възрастни	Перорално	284 + 23 680 + 63
Holtzman	Еднодневни 40-дневни	Перорално	198 (143 : 275) 540 (418 : 696)
	40-дневни възрастни	Перорално	182 (135 : 245) 365 (260 : 516)

При продължително (90 дни) третиране на плъхове с хлорфенаминов малеат перорално в дози 1/20; 1/10; 1/5 от средната летална доза, не са установени морфологични, биохимични или поведенчески токсични промени.

При проучвания върху плъхове не са установени данни за тератогенни и ембриотоксични ефекти на хлорфенаминов малеат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, повидон; колоидален силициев диоксид, безводен; талк, динатриев едетат. Състав на капсулната обвивка: желатин, титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

10 капсули в блистер от твърдо, бяло, непрозрачно ПВХ/алуминиево фолио; по 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № II – 8051/03.10.2003

Reg. № 20030612

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

03.10.2003.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2009

