

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Gripofen

2. Количествен и качествен състав

Състав на една капсула в mg:

Paracetamol	200,00
Ascorbic acid	150,00
Caffeine	25,00
Chlorphenamine	2,50

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСНАЗНАНИЕТО	
Предмет: Лекарство	
Удостоверение за употреба № 11-8054/08-10.03/г	
073/23.09.03	<i>Меню</i>

3. Лекарствена форма

Капсули

4. Клинични данни

4.1. Показания

Грипофен е показан за симптоматично лечение на грипни инфекции и простудни заболявания.

4.2. Начин на приложение и дозировка

При възрастни се прилага перорално по 1 капсула 3-4 пъти на ден. При деца над 12 години, с тегло над 40 kg се приема по 1 капсула 1-2 пъти дневно. Продължителността на курса лечение не трябва да надвишава 5 дни.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, тежки нарушения във функцията на бъбреците и черния дроб, анемия с дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназата, повишено



вътреочно налягане, увеличена простата със задръжка на урина, деца под 12 годишна възраст.

4.4. Специални указания и предупреждения

Прилага се 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 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.

Ако след 3 дневно приемане на Грипофен за деца и 5 дни за възрастни настъпи влошаване на състоянието лечението трябва да се преоцени.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение с аминофеназон може да доведе до усиляване на фармакологичните ефекти на двата продукта, както и



до повишаване на тяхната токсичност. Парацетамол потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти. Фенобарбитал индуцира оксидативния метаболизъм на Парацетамол и засилва неговата хепатотоксичност. Парацетамол като индуктор на микрозомалните чернодробни ензими може да редуцира ефектите на лекарствени продукти, които се подлагат на интензивна чернодробна биотрансформация. Оралните контрацептивни средства и рифампицин отслабват ефектите на Парацетамол, поради това, че индуцират глюкуронидното и сулфатното му конюгиране. Cimetidine, който е от групата на H_2 -блокери намалява токсичността и засилва аналгетичния ефект на Парацетамол. Той от своя страна удължава плазмения полуживот на хлорамфеникол по пътя на конкурентното потискане на неговия метаболизъм и води до увеличен риск от миелотоксични ефекти. Едновременното приложение с алкохол и хепатотоксични лекарства 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 в червата, синергист е на витамин B_1 и гонадотропните хормони, а действа антагонистично на тироксина.

4.6. Бременност и кърмене

Липсват контролирани проучвания върху бременната жена с Грипофен. Поради това не се препоръчва назначаване на Грипофен



по време на първите три месеца от бременността. Приемането на продукта по време на бременност и лактация се допуска само кратковременно, като внимателно се преценява съотношението полза/риск.

Парацетамол се открива в майчиното мляко, в концентрация без клинично значение. При прием на терапевтична доза от майката, само около 0,1% се поема от кърмачето в 100 ml майчино мляко.

4.7. Влияние върху активното внимание, способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за неблагоприятно повлияване на активното внимание, двигателната активност и рефлексите.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сравнително рядко се наблюдават алергични прояви с обриви и петехии към парацетамол. Около 5-10% от болните със свръхчувствителност към аспирин или други инхибитори на простагландиновата синтеза, могат да реагират към парацетамол в Грипофен. Установена е положителна асоциация на честата употреба на парацетамол с ринит и астма. Описани са отделни случаи на парацетамол-индуциран пневмонит и анафилактоидни реакции. От страна на стомашночревния тракт рядко се наблюдават гадене, повръщане, безапетитие, жълтеница. При продължителна употреба може да се развие анемия, метхемоглобинемия, сулфхемоглобинемия, панцитопения.

Основните нежелани реакции от приложението на хлорфенамин са сънливост, световъртеж, нарушения в зрението,



сухост в устата, гастроинтестинални смущения. Може да доведе до конвулсии, халюцинации, хипотония, апное. Ако приемът продължи повече от седем дни може да бъде придружен от сърбеж, главоболие, температура. Рядко може да се наблюдават бързопреходен лек тремор и сърцебиене, обикновено 15-30 мин. след приема на продукта. При пациенти с хипертрофия на простатата е възможно да настъпи задръжка на урината. При болни със сърдечно-съдови заболявания са наблюдавани ритъмни и проводни нарушения, артериална хипертония.

Аскорбинова киселина се назначава внимателно при болни с диабет поради потискащото действие върху инсуларния апарат.

Кофеин, приет във високи дози води до възбуденост, безсъние, безпокойство, лек тремор.

Рядко се наблюдават реакции на свръхчувствителност към **Грипофен**. Те могат да се проявят със сърбеж, уртикария, еритем, ангиоедем или астма, евентуално с анафилактичен шок.

Описват се рядко вторични хематологични ефекти като тромбоцитопения, хемолитична анемия и левкопения до агранулоцитоза.

Може да се наблюдава леко повишение на трансаминазите при терапевтични дози **Грипофен**.

4.9. Предозиране

Като токсични се считат дози на **парацетамол** 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 развитието на чернодробна некроза при дози от 10 до 15 g.

Приемът на високи дози **аскорбинова киселина** води до склонност към тромбози.

При свръхдозирание на **кофеин** се наблюдава главоболие, световъртеж, тремор, тахикардия, повръщане, диария, халюцинации.

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

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамика

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

Витамин С подпомага естествените съпротивителни сили на организма срещу инфекциите. Намалява 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. Той намалява пропускливостта на капилярите, предизвиква отбъбване на възпалената лигавица на дихателните пътища и намалява 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 парацетамола и кофеина по отношение на аналгетичното действие. Такова взаимодействие и има между витамин С и хлорфенирамина, в резултат на което се засилва антиалергичната и противовъзпалителна активност. Кофеинът редуцира нежеланата сънливост и понижаването на артериалното налягане, които хлорфенираминът може да предизвика. С аскорбиновата киселина ще се намали рискът от нейния дефицит при грипозни състояния, както и от някои нежелани лекарствени реакции на парацетамола. С хлорфенирамина и витамин С ще се повлияят и алергичните компоненти (включително и бронхоспастичните) на едно възпаление 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. Фармакокинетика

Парацетамол се абсорбира добре след перорално приложение и максимални плазмени концентрации се достигат от тридесетата минута до четвъртия час. Бионаличността му зависи от приетата доза и варира между 65 и 90% след перорален прием. С плазмените протеини се свързва слабо – около 25%. Времето му



полуелиминирани е 1-3 часа, а продължителността на действие при терапевтична доза е от 4 до 6 часа. Метаболизира се в черния дроб, главно до глюкурониди и сулфати. Малка част се деацетилира и хидроксилира от цитохром Р-450. Елиминира се през бъбреците и урината. Около 3-5% от приетата доза се отделят в непроменен вид.

Аскорбиновата киселина се резорбира в горните етажи на тънкото черво. Резорбцията зависи от дозата – тя е около 70% от приета 100 mg аскорбинова киселина и само 50% от прием на 1,5 g. Разпределя се равномерно в тъканите на организма. Метаболизира се в черния дроб до дехидроаскорбинова киселина, 2,3-дикетогулонова и оксалова киселина. Елиминира се през бъбреците в непроменен вид или под форма на метаболити – главно оксалова киселина.

Хлорфенамин се абсорбира добре от храносмилателния тракт. При здрави лица след перорален прием на 12 mg хлорфенамин малеат се достигат максимални плазмени концентрации след около 2 часа. Времето на полуелиминирани в плазмата е 12-15 часа, като около 72% от приетото количество се свързва с плазмените протеини. Разпределя се равномерно в тъканите и кръвта. Премахва през плацентата и в майчиното мляко. Елиминира се през урината главно като деметилирани продукти.

Кофеин се резорбира добре в стомашно-чревния тракт, особено под формата на соли. Почти не се свързва с плазмените протеини. Времето му на полуелиминирани е около 3-4 часа.



Метаболизира се в микрозомите на хепатоцитите чрез деметилиране. Премахва трансплацентарно и през хемато-енцефалната бариера. 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.

Вид животни	Пол	LD ₅₀ мг/кг р.о.
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 мг/кг р.о., 25 мл/кг) 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 мг/кг се наблюдават преходни субконюнктивални хеморагии без каквито и да е други токсични прояви. Плъхове, третиран с дневна орална доза 6.5 г/кг аскорбинова киселина за 6 седмици и с дневна орална доза 2 г/кг за две години не са показали никакви патологични отклонения в сравнение с контролните животни. Морски свинчета понасят без никакви токсични прояви дневни дози от 8.9 г/кг 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 мг/кг тегло
Wistar	Еднодневни възрастни	Перорално	284 + 23 680 + 63
Holtzman	Еднодневни 40дневни	Перорално	198 (143 : 275) 540 (418 : 696)
	40дневни възрастни	Перорално	182 (135 : 245) 365 (260 : 516)



При продължително (90 дни) третиране на плъхове с хлорфенамин 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 хлорфенамин малеат.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Съдържание на една капсула в mg:

Lactose monohydrate	19,50
Povidone	8,50
Silica, colloidal anhydrous	2,20
Talc	12,00
Edetic acid	0,30

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Две години от датата на производство.

6.4. Условия на съхранение

На сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C .

6.5. Данни за опаковката

Десет капсули се опаковат в блистер от ПВХ/алуминиево фолио. Един блистер се поставя в картонена кутия заедно с листовка за пациента.



6.6. Препоръки за употреба

Без лекарско предписание

7. Притежател на разрешението за употреба

СОФАРМА АД, България

София, ул. " Илиенско шосе " N 16

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

10. Дата на (частична) актуализация на текста

27.03.2003 г.

