

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Grippostad® C, kapsula, tvrda, (200mg/150mg/25mg/2,5mg)
Pakovanje: 2x10 kapsula, tvrdih

Proizvođač: STADA ARZNEIMITTEL AG
Adresa: Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Nemačka
Podnosilac zahteva: HEMOFARM AD VRŠAC
Adresa: Beogradski put bb, Vršac

1. IME LEKA

Grippostad® C, 200mg/150mg/25mg/2,5mg, kapsule, tvrde
INN: paracetamol, askorbinska kiselina, kofein, hlorfenamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Grippostad C, 200mg/150mg/25mg/2,5mg, kapsule, tvrde

1 kapsula sadrži:

paracetamol	200 mg
askorbinska kiselina	150 mg
kofein	25 mg
hlorfenamin-maleat	2,5 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Grippostad C, 200mg/150mg/25mg/2,5mg, kapsule, tvrde

Dvodelne, tvrde, neprovidne želatinske kapsule; kapa kapsule je žute boje a telo kapsule je bele boje; kapsule su ispunjene praškom bele do žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija simptoma gripoznih infekcija i prehlade, kao što su glavobolja i bolovi u udovima, nazalna kongestija i suvi kašalj. Lek Grippostad C dovodi i do sniženja povišene telesne temperature.

Zbog fiksne kombinacije aktivnih supstanci u leku Grippostad C, doze se ne mogu individualno prilagođavati u odnosu na simptom koji je dominantan. U ovakvim slučajevima treba uzeti lek drugačijeg sastava.

4.2 Doziranje i način primene

Odrasle osobe i adolescenti stariji od 12 godina uzimaju po 2 kapsule 3 puta na dan.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre i/ili bubrega

Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega i *Gilbert*-ovim sindromom, neophodno je smanjiti dozu ili produžiti dozni interval.

Lek Grippostad C se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.3.).

Kapsule treba progutati cele sa dovoljnom količinom vode/tečnosti.

Lek Grippostad C se ne sme koristiti duže od 5 dana ili u većim dozama bez konsultacije sa lekarom.

4.3 Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na bilo koju aktivnu ili pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1)
- Teško oštećena funkcija bubrega
- Deca mlađa od 12 godina
- Trudnoća
- Dojenje

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza

Grippostad C se mora primenjivati sa posebnim oprezom ili nakon konsultacije sa lekarom, kod pacijenata sa:

- oštećenom funkcijom bubrega
- oštećenom funkcijom jetre
- *Gilbert*-ovim sindromom
- oksalatnom urolitijazom
- bolestima metabolizma gvožđa (talasemija, hemohromatoza, sideroblastna anemija)
- hroničnim alkoholizmom
- piloro-duodenalnom opstrukcijom i opstrukcijom mokraćne bešike
- glaukomom zatvorenog ugla
- ulkusom želuca ili dvanaestopalačnog creva
- hipertireoidizmom
- aritmijama (postoji rizik od pogoršanja tahikardije i ekstrasistola)
- anksioznim poremećajima (postoji rizik od pogoršanja)

U slučaju da postoji visoka temperatura, znaci sekundarne infekcije, egzacerbacija simptoma ili dalje komplikacije, konsultovati lekara.

Generalno, lekove koji sadrže paracetamol treba koristiti samo nekoliko dana i ne u većim dozama bez saveta lekara.

Produžena primena velikih doza lekova protiv bolova, koja nije u skladu sa njihovom namenom, može prouzrokovati glavobolje koje se ne smeju lečiti povećanim dozama ovih lekova.

Paracetamol

Kao i kod svih lekova koji sadrže paracetamol, prekoračenje preporučene doze može dovesti do teških oštećenja jetre. U tom slučaju je neophodno neodložno medicinsko zbrinjavanje.

Da bi se izbegao rizik od predoziranja, pri daljoj primeni lekova koji sadrže paracetamol ne treba prekoračivati preporučenu dnevnu dozu (za osobe telesne mase veće od 43 kg: 4000 mg paracetamola).

Askorbinska kiselina

U izolovanim slučajevima kod pacijenata sa kongenitalnim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, došlo je do pojave teške hemolitičke anemije nakon primene velikih doza (4 g dnevno) askorbinske kiseline.

Stoga treba izbegavati prekoračivanje preporučene doze.

Postoji rizik od formiranja kalcijum-oksalatnih kalkulusa nakon primene velikih doza askorbinske kiseline kod pacijenata sa predispozicijom za formiranje bubrežnih kalkulusa.

Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu, laktaznog deficita ili loše glukozno-galaktozne resorpcije, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznate su sledeće interakcije sa pojedinačnim supstancama leka Grippostad C:

Paracetamol

- Istovremena primena lekova koji usporavaju pražnjenje želuca (npr. propantelin) može odložiti početak dejstva paracetamola usled njegove smanjene resorpcije.
- Istovremena primena lekova koji ubrzavaju pražnjenje želuca (npr. metoklopramid) ubrzava resorpciju i početak dejstva preparata.
- Pri uporednoj primeni sa zidovudinom povećana je verovatnoća razvoja neutropenije. Zbog toga zidovudin i Grippostad C treba istovremeno upotrebljavati samo nakon konsultacije sa lekarom.
- Probenecid sprečava vezivanje paracetamola sa glukuronskom kiselinom i na taj način dovodi do redukcije klirensa paracetamola približno za faktor 2. Stoga pri istovremenoj primeni sa probenecidom treba smanjiti dozu paracetamola.
- Salicilamidi mogu produžiti poluvreme eliminacije paracetamola.
- Poseban oprez je neophodan pri istovremenoj primeni sa lekovima koji dovode do indukcije enzima (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampicin), kao i sa potencijalno hepatotoksičnim supstancama (videti odeljak 4.9.).
- Ponavljana upotreba paracetamola tokom nekoliko nedelja pojačava dejstvo antikoagulanatih lekova. Povremena primena paracetamola nema značajan uticaj.
- Holestiramin smanjuje resorpciju paracetamola.

Hlorfenamin maleat

Istovremena primena sa lekovima koji su depresori centralnog nervnog sistema (CNS) ili alkoholom, potencira sedativno dejstvo.

Kofein

- Kofein može oslabiti sedativno dejstvo nekih lekova, npr. barbiturati, antihistaminici itd.
- Kofein ima sinergističko dejstvo sa simpatomimeticima, tiroksinom itd., u smislu izazivanja tahikardije.
- Pri istovremenoj primeni sa teofilinom, eliminacija teofilina može biti smanjena.

- Kofein pojačava potencijal za nastanak zavisnosti od lekova tipa efedrina.
- Kombinacija kofeina i supstanci sa širokim spektrom dejstva (npr. benzodiazepini) može u pojedinim slučajevima prouzrokovati razne i nepredviđene interakcije.
- Oralni kontraceptivi, cimetidin i disulfiram smanjuju razgradnju kofeina u jetri; barbiturati i nikotin je ubrzavaju.
- Istovremena primena inhibitora giraze (tipa hinolon karboksilne kiseline) može smanjiti eliminaciju kofeina i njegovog metabolita paraksantina.

Askorbinska kiselina

Za sada nema poznatih interakcija.

4.6 Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Primena leka Grippostad C je kontraindikovana tokom trudnoće, zbog toga što su epidemiološke studije pokazale da hlorfenamin-maleat povećava rizik za nastanak neželjenih dejstava na CNS, kranijalnih deformiteta i tumora u detinjstvu. Rezultati jedne studije takođe ukazuju na povećan rizik od nastanka retrolentalne fibroplazije kod prevremeno rođene dece posle izlaganja antihistaminicima tokom poslednje dve nedelje trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se hlorfenamin-maleat izlučuje u mleko pa se zbog toga mora prestati sa dojenjem tokom terapije lekom Grippostad C.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Čak i kada se primenjuje kako je preporučeno, preparat može smanjiti pažnju do tog stepena da onemogućuje aktivno učešće (vožnju) u saobraćaju i rad na mašinama. Ovo je naročito izraženo kada se istovremeno sa lekom koristi alkohol.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta ($>1/10$), česta ($>1/100$ i $<1/10$), povremena ($>1/1000$ i $<1/100$), retka ($>1/10000$ i $<1/1000$) i veoma retka ($<1/10000$), uključujući i izolovane slučajeve.

Laboratorijska ispitivanja

Nije poznato: Primena paracetamola može uticati na određivanje mokraćne kiseline fosforvolframskom kiselinom i glukoze u krvi korišćenjem glukoza-oksidge peroksidaze. Nakon primene većih doza askorbinske kiseline, njena koncentracija u urinu se može toliko povećati da može poremetiti određivanje različitih kliničko-hemijskih parametara (glukoza, mokraćna kiselina, kreatinin, neorganski fosfat). Takođe, primena velikih doza može dovesti do lažno negativnih rezultata pri pokušajima pronalaženja okultne krvi u fecesu. Generalno, hemijske metode koje se zasnivaju na bojenim reakcijama mogu biti manjeg intenziteta. Reakcije kožnih alergijskih testova mogu biti oslabljene dejstvom hlorfenamin-maleata.

Kardiološki poremećaji

Nije poznato: Aritmije, npr. tahikardija.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Veoma retko: Krvni poremećaji, kao što su leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, trombocitopenična purpura, pancitopenija, aplastična anemija i, pri višim dozama, blaga methemoglobinemija.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma retko: Diskinezija.

Nije poznato: Sedacija, pospanost.

Poremećaji na nivou oka

Veoma retko: Glaukom (glaukom uskog ugla), poremećaji vida.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retko: Respiratorne reakcije preosetljivosti, paracetamol može izazvati bronhospazam (analgetska astma) kod predisponiranih osoba.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Suva usta.

Veoma retko: Gastrointestinalne tegobe.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Veoma retko: Poremećaji mokrenja. Nakon produžene primene velikih doza može doći do oštećenja bubrega.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Povremeno: Alergijske reakcije na koži (eritematozne promene ili urtikarija) koje mogu da budu praćene povišenom temperaturom i mukoznim lezijama.

Veoma retki slučajevi ozbiljnih reakcija na koži su prijavljeni.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma retko: Porast apetita.

Imunološki poremećaji

Veoma retko: Na paracetamol se mogu javiti teške reakcije preosetljivosti (angioedem, dispnea, preznjavanje, nauzeja, hipotenzija koja napreduje do cirkulatornog kolapsa i anafilaktički šok).

Nije poznato: Bulozne kožne reakcije, kao što su *Stevens-Johnson* sindrom i toksična epidermalna nekroliza/*Lyell* sindrom su primećeni u izolovanim slučajevima tokom istovremene primene sa lekom Grippostad C.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: Porast transaminaza.

Veoma retko: Oštećenje jetre se može javiti nakon produžene primene velikih doza ili nakon predoziranja.

Psihijatrijski poremećaji

Veoma retko: Psihotične reakcije.

Nije poznato: Uznemirenost, nesanica.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Simptomi intoksikacije

Za sada nisu zabeleženi slučajevi predoziranja lekom Grippostad C.

Simptomi predoziranja lekom Grippostad C se sastoje od simptomima predoziranja svake pojedinačne aktivne supstance.

Paracetamol

Rizik od intoksikacije je posebno visok kod starijih pacijenata, male dece, pacijenata sa oboljenjima jetre, hroničnih alkoholičara, hronične pothranjenosti i istovremene primene lekova koji indukuju enzime. U ovim slučajevima predoziranje može imati fatalni ishod.

Po pravilu, simptomi se javljaju u toku 24 časa i uključuju: nauzeju, povraćanje, anoreksiju, bledilo i abdominalne bolove; zatim se može javiti subjektivni osećaj poboljšanja opšteg stanja, dok blag abdominalni bol ostaje kao pokazatelj oštećenja jetre.

Predoziranje sa približno 6 g ili više paracetamola u pojedinačnoj dozi kod odraslih ili 140 mg/kg kod dece dovodi do nekroze hepatocita, koja može dovesti do potpune ireverzibilne nekroze i kasnije do hepatocelularne insuficijencije, metaboličke acidoze i encefalopatije. Može se javiti progresija do kome, takođe sa fatalnim ishodom. U isto vreme su zapažene i povišene koncentracije transaminaza (AST, ALT), laktat dehidrogenaze i bilirubina u kombinaciji sa produženim protrombinskim vremenom, a mogu se javiti 12-48 sati nakon primene. Klinički simptomi oštećenja jetre se uočavaju nakon 2 dana i dostižu vrhunac nakon 4-6 dana.

Akutna renalna insuficijencija i nekroza tubula se mogu javiti, čak iako nema teških oštećenja jetre. Ostali simptomi koji nisu povezani sa oštećenjem jetre, a zapaženi su pri predoziranju paracetamolom su anomalije miokarda i pankreatitis.

Hlorfenamin-maleat

Predoziiranje može dovesti do antiholinergičkog sindroma sa crvenilom lica, ataksijom, agitacijom, halucinacijama, mišićnim tremorom, konvulzijama, fiksiranim dilatiranim zenicama, suvoćom usta i opstipacijom i jako povišenom temperaturom. Dalje, mogu nastati i simptomi intoksikacije centralnog nervnog sistema (npr. halucinacije, poremećaji koordinacije ili konvulzije). Zatim mogu nastati koma, respiratorni arrest i kardiovaskularni kolaps.

Kofein

Velike doze kofeina (1g i više), u toku kratkog vremenskog intervala mogu da izazovu simptome intoksikacije: tremor, simptome od strane CNS-a, kardiovaskularne reakcije (tahikardija, oštećenje miokarda).

Askorbinska kiselina (vitamin C)

Moguć je rizik od pojave hemolize i renalnih kalkulusa (videti odeljak 4.4.). Doze više od 3 g mogu povremeno da izazovu osmotsku dijareju praćenu uobičajenim abdominalnim simptomima, dok doze više od 10 g uvek izazivaju ove simptome.

Terapija intoksikacije

Primenjuje se simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali analgetici i antipiretici. Anilidi.

ATC kod: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol ima analgetsko, antipiretičko i veoma slabo antiflogističko dejstvo. Mehanizam njegovog dejstva nije u potpunosti jasan. Dokazano je da snažnije inhibiše cerebralnu sintezu prostaglandina, dok je periferna sinteza slabo inhibirana. Dalje, paracetamol inhibiše dejstvo endogenih pirogena na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu.

Hlorfenamin-maleat

Hlorfenamin je klasični H1-antihistaminik, koji blokira dejstva histamina oslobođenog u alergijskim reakcijama. Njegova primena u lečenju simptoma sličnih gripu zasniva se na blokadi dejstava histamina: histamin povećava permeabilnost kapilara u neposrednoj blizini venula i izaziva kontrakciju glatkih mišića, naročito glatkih mišića bronhija. Na taj način dovodi do smanjenja edema nazalne mukoze, kao i smanjenja stvaranja mukusa i uspostavlja disanje na nos.

Kofein

Kofein je derivat ksantina i pojačava analgetsko dejstvo paracetamola.

Askorbinska kiselina

Askorbinska kiselina je esencijalni vitamin za ljude. Askorbinska kiselina i dehidroaskorbinska kiselina, koja nastaje iz askorbinske kiseline u organizmu, formiraju redukujući sistem velikog fiziološkog značaja.

Zbog svog redukujućeg potencijala, askorbinska kiselina je kofaktor mnogih enzimskih sistema (stvaranje kolagena, sinteza kateholamina, hidroksilacija steroida, tirozina i egzogenih supstanci, biosinteza karnitina, regeneracija tetrahidrofolne kiseline, kao i alfa amidacija peptida, npr. ACTH i gastrin).

Manjak askorbinske kiseline može da oteža aktivnosti imunskog sistema (hemotaksa, aktivacija komplementa, produkcija interferona). Nisu u potpunosti jasne sve molekularno biološke funkcije.

Askorbinska kiselina poboljšava resorpciju soli gvožđa redukujući jone gvožđa i formiranje helata gvožđa.

Blokira lančanu reakciju čiji su okidači kiseonični radikali u telesnim tečnostima. Antioksidativne funkcije su u bliskim biohemijskim interakcijama sa vitaminom E, vitaminom A i karotenoidima.

Redukcija kancerogenih supstanci u gastrointestinalnom traktu nije još u potpunosti dokazana.

5.2 Farmakokinetički podaci

Paracetamol

Resorpcija

Nakon oralne primene, paracetamol se brzo i u potpunosti resorbuje. Maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi postiže se 30-60 minuta posle oralne primene leka.

Distribucija

Paracetamol se brzo distribuira u sva tkiva. Koncentracije u krvi, plazmi i pljuvački su uporedive. Vezivanje za proteine plazme je u malom procentu.

Metabolizam

Paracetamol se uglavnom metaboliše u jetri procesima konjugacije sa glukuronskom i putem konjugacije sa sumpornom kiselinom. U dozama koje prevazilaze terapijske doze, brzo dolazi do zasićenja procesa konjugacije sumpornom kiselinom. U manjem delu, metabolizam se odvija putem citohroma P 450 (uglavnom CYP2E1) i dovodi do formiranja metabolita N-acetil-p-benzohinon imina, koji se u normalnim uslovima vrlo brzo detoksikuje putem redukovanog glutationa i eliminiše u urin nakon konjugacije sa cisteinom i merkapturinom kiselinom. U slučajevima velikog predoziranja, količina ovog toksičnog metabolita je povećana.

Eliminacija

Eliminiše se uglavnom urinom. 90% primenjene doze se eliminiše u toku 24 sata putem bubrega uglavnom u obliku konjugata glukuronske (60–80%) i sumporne kiseline (20–30%); manje od 5% se izluči u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije je približno 2 sata. Poluvreme eliminacije je produženo kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega u slučaju predoziranja i kod novorođenčadi. Maksimalno dejstvo i prosečno trajanje dejstva (4-6 sati) su u korelaciji sa koncentracijama u plazmi.

Renalna insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 10 mL/min), eliminacija paracetamola i njegovih metabolita je produžena.

Starije osobe

Sposobnost konjugacije nije promenjena.

Hlorfenamin-maleat

Maksimalna koncentracija hlorfenamina u krvi postiže se 1-2 sata posle primene. Dejstvo leka traje 3-6 sati. Antihistaminik se izlučuje u nepromenjenom obliku u veoma malom obimu. Metaboliše se uglavnom u jetri procesima hidroksilacije i konjugacije, ali takođe i procesima demetilacije i stvaranjem N- i S- oksida.

Bioraspoloživost nakon oralne primene je 25-50% usled izraženog efekta prvog prolaza kroz jetru, koji je smanjen kod insuficijencije jetre. Vezivanje za proteine plazme je 69-72%. Fiktivni volumen distribucije od 3-7 L/kg je relativno visok. Poluvreme eliminacije kod odraslih je 15-36 sati, kod dece 10-13 sati.

U slučaju insuficijencije bubrega mora se očekivati produženje poluvremena eliminacije metabolita. U zavisnosti od pH urina (alkalan ili kiseo), 0-34% unete doze se izlučuje kao nepromenjeni hlorfenamin. Nakon produžene primene može doći do akumulacije.

Kofein

Nakon oralne primene kofein se brzo i skoro u potpunosti resorbuje ($t_{1/2}$ = 2-13 min) i skoro u potpunosti je bioraspoloživ. Nakon unosa 5 mg/kg, maksimalna koncentracija kofeina u krvi postiže se za 30-40 min. Vezivanje za proteine plazme varira od 30-40%, a volumen distribucije je 0,52-1,06 L/kg. Kofein se ravnomerno distribuira i brzo prolazi krvno-moždanu i placentalnu barijeru i izlučuje se u mleko.

Poluvreme eliminacije iz plazme je 4,1-5,7 sati, pri čemu intra- i interindividualne fluktuacije mogu dati vrednosti od 9-10 sati.

Kofein i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. U 48-časovnom urinu, nađeno je 86% od primenjene doze, od čega je najviše 1,8% bilo u nepromenjenom obliku. Glavni metaboliti su 1-metilurična kiselina (12-38%), 1-metilksantin (8-19%) i 5-acetilamino-6-amino-3-metil-uracil (15%). U fecesu je nađeno samo 2-5% od primenjene doze. Kao glavni metabolit identifikovana je 1,7-dimetilurična kiselina, koja čini 44% ukupne količine.

Askorbinska kiselina

Askorbinska kiselina se, zavisno od koncentracije, resorbuje u proksimalnom tankom crevu.

Sa povećanjem doze opada biološka raspoloživost (60-75% nakon 1 g, 40% nakon 3 g, 16% nakon 12 g). Neresorbovani deo razlaže mukoza kolona, uglavnom na CO₂ i organsku kiselinu.

Kod zdrave odrasle osobe maksimalni metabolički promet od 40 do 50 mg dnevno prate koncentracije u plazmi u rasponu 0,8-1,0 mg/dL. Ukupni dnevni promet je oko 1 mg/kg. Pri unošenju veoma velikih doza askorbinske kiseline dostižu se, kratkotrajno, plazma koncentracije do 4,2 mg/dL, koje održavaju i nakon 3 sata. U ovakvim uslovima, 80% nepromenjene askorbinske kiseline se eliminiše urinom.

Prosečno poluvreme eliminacije je 2,9 sati. Renalna eliminacija se vrši glomerularnom filtracijom, nakon čega sledi reapsorpcija u proksimalnim tubulima. Gornje granične koncentracije askorbinske kiseline u plazmi kod zdravih odraslih osoba su $1,34 \pm 0,21$ mg/dL kod muškaraca i $1,46 \pm 0,22$ mg/dL kod žena. Pri redovnom unošenju 180 mg askorbinske kiseline dnevno ukupni sadržaj vitamina C u organizmu se procenjuje na najmanje 1,5 g. Akumulacija je izražena u hipofizi, nadbubrežnoj žlezdi, sočivu i leukocitima.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti leka

Akutna i hronična toksičnost

Paracetamol

Pretkliničke studije o akutnoj, subhroničnoj i hroničnoj toksičnosti paracetamola na pacovima i miševima otkrile su gastrointestinalne lezije, krvne diskrazije i degenerativne promene do nekroze u jetri i parenhimu bubrega. Smatra se da su ove promene uzrokovane delom mehanizmom dejstva paracetamola, a delom njegovom biotransformacijom. Kod ljudi su takođe potvrđeni metaboliti koji učestvuju u toksičnom dejstvu, kao i promene na organima.

Stoga paracetamol ne treba koristiti duži vremenski period i/ili u velikim dozama. Zabeleženi su slučajevi reverzibilnog hroničnog agresivnog hepatitisa pri primeni dnevnih doza od 3,9 g i 2,9 g u periodu od 1 godine. Dnevne oralne doze koje dovode do značajnog oštećenja jetre kod ne-alkoholičara su oko 5,8 g, pri čemu se simptomi intoksikacije zapažaju najranije 3 nedelje nakon unosa.

Hlorfenamin-maleat

Nakon oralne primene, LD₅₀ kod miševa je 162 mg/kg. Studije o hroničnoj toksičnosti nisu dale dokaze o specifičnom toksičnom dejstvu hlorfenamin maleata.

Kofein

U studijama na životinjama, dugotrajna primena kofeina u visokim dozama koje nisu terapijski relevantne dovela je do pojave ulcera u gastrointestinalnom traktu i do oštećenja funkcije bubrega.

Askorbinska kiselina

Studije o subhroničnoj i hroničnoj toksičnosti na pacovima nisu dale dokaze o specifičnom dejstvu askorbinske kiseline.

Mutageni i tumorogeni potencijal

Paracetamol

Ekstenzivne studije nisu dale dokaza o značajnom genotoksičnom riziku povezanim sa primenom terapijskih tj. netoksičnih doza. Dugoročne studije na pacovima i miševima nisu dale dokaza o značajnom tumorogenom efektu nehepatotoksičnih doza paracetamola.

Hlorfenamin-maleat

In vitro testovi nisu dali dokaza o mutagenom potencijalu relevantnom za kliničku primenu.

Dugoročne studije na pacovima i miševima nisu dale dokaza o značajnom tumorogenom potencijalu hlorfenamina.

Kofein

Kao i drugi metilksantini, kofein ima potencijal za cepanje hromozoma *in vitro*. Naučne studije o metabolizmu i mutagenim svojstvima kofeina, ukazuju da ne treba očekivati nikakvo mutageno dejstvo *in vivo*. Dugoročne studije nisu dale dokaza o karcinogenom potencijalu kofeina.

Askorbinska kiselina

Dugoročne studije na miševima nisu dale dokaza o tumorogenom potencijalu. Studije na životinjama ili na ćelijskim kulturama nisu dale dokaza o mutagenom potencijalu u okviru terapijskih doza.

Reproduktivna toksičnost

Paracetamol

Paracetamol prolazi kroz placentu. Studije na životinjama i dosadašnje iskustvo na ljudima, nisu dali dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

Hlorfenamin-maleat

Hlorfenamin je nedovoljno ispitan u odnosu na toksične rizike vezane za reprodukciju. Nema podataka koji se tiču fertiliteta i dejstva na postnatalni razvoj.

Kofein

Kofein prolazi kroz placentu. Kod veoma velikih doza kofeina, zapaženi su protivrečni rezultati kod različitih životinjskih vrsta (pacov, miš, kunić) o štetnom dejstvu na fetus. Kod pacova su zapaženi embriotoksični i fetotoksični, ali ne i teratogeni efekti nakon primene veoma velikih doza kofeina (više od 100 mg/kg). Nije zapažen povećan rizik na tok trudnoće ili na razvoj ploda pri primeni terapijskih doza kofeina ili pri konzumiranju kafe.

Askorbinska kiselina

Studije na dve životinjske vrste pri dnevnim dozama od 150, 250, 500 i 1000 mg/kg nisu dale dokaza o fetotoksičnim efektima. Askorbinska kiselina se izlučuje u mleko i prolazi kroz placentu jednostavnom difuzijom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Grippostad C, 200mg/150mg/25mg/2,5mg, kapsule, tvrde

- želatin
- gliceroltristearat
- laktoza, monohidrat
- Boja: Quinoline Yellow (E104)
- Boja: Eritrozin (E127)
- titan-dioksid (E171)
- Voda

6.2 Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3 Rok upotrebe

5 godina.

Lek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Grippostad C, 200mg/150mg/25mg/2,5mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je PVC/PVDC-aluminijum blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U kartonskoj kutiji se nalaze 2 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Grippostad C, kapsula, tvrda, 20 x (200mg/150mg/25mg/2,5mg):

1344/2010/12

515-01-01096-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Grippostad C, kapsula, tvrda, 20 x (200mg/150mg/25mg/2,5mg):

22.02.2010.

02.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2016.