

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ X-2581 / 22.07.08 |
| Одобрено: 16/15.04.08 |

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grippostad® C capsules, hard
Грипостад® С твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 твърда капсула съдържа 200 mg парацетамол, 150 mg аскорбинова киселина, 25 mg кофеин, 2.5 mg хлорфенамин малеат.

За пълния списък на помощните вещества, вж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Капсулно капаче: жълто непрозрачно: Капсулно тяло: бяло, непрозрачно, съдържащо бял до жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За симптоматично лечение на обичайните симптоми съпътстващи простудните заболявания, като главоболие, болка в крайниците, запушване на носа и суха кашлица. Грипостад® С понижава повишената телесна температура.

Поради това, че комбинацията от активни вещества, съдържащи се в Грипостад® С твърди капсули е точно фиксирана, дозировката му не може да бъде индивидуално адаптирана за лечение само на един от изброените по-горе симптоми. В такива случаи трябва да бъдат предпочетени лекарствени продукти с друг състав.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и юноши на възраст над 12 години приемат по 2 капсули 3 пъти дневно.

Пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

Дозата трябва да бъде редуцирана или интервалите на дозиране да се удължат при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция и синдром на Гилберт. Грипостад® С не трябва да се прилага при тежка чернодробна и/или бъбречна недос-



татъчност (вж. т 4.3).

Начин и продължителност на приложение

Капсулите трябва да се приемат цели с достатъчно количество течност.

Грипостад[®] С не трябва да се използва за продължителен период от време и във високи дози без консултация с лекар.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някои от активните вещества или помощните вещества на лекарствения продукт
- Тежка бъбречна недостатъчност
- Тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh > 9)
- Деца под 12 навършени години
- Бременност
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Грипостад[®] С трябва да се прилага с особено внимание и след консултация с лекар при:

- Увредена бъбречна функция
- Увредена чернодробна функция (Child-Pugh < 9)
- Синдром на Гилберт
- Оксалатна уролитиаза
- Заболявания свързани със съхранението на желязо (таласемия, хемохроматоза, сидеробластна анемия)
- Хронична злоупотреба с алкохол
- Пилородуоденална обструкция и обструкция на изхода на пикочния канал
- Тесноъгълна глаукома
- Вентрикуларна или дуоденална язва
- Хипертироидизъм
- Сърдечна аритмия (риск от засилване на тахикардията и екстрасистоли)
- Състояния на тревожност (риск от засилване).

В случай на повишена температура, признаци за вторична инфекция, обостряне на симптомите или други усложнения трябва да се потърси консултация с лекар.

Най-общо, парацетамол съдържащите лекарства трябва да бъдат използвани само в продължение на няколко дни, в ниски дози без консултация с лекар или стоматолог.

Продължителната употреба на високи дози обезболяващи лекарства, без да са необходими, може да доведе до главоболие, което не трябва да бъде лекувано с увеличени дози от тези лекарства.

Предупреждения

Парацетамол



При всички парацетамол съдържащи лекарства превишаването на препоръчителната доза може да доведе до тежки увреждания на черния дроб. В такива случаи е необходимо незабавно лечение.

За предотвратяване на риска от предозиране е необходимо пациентите да се уверят че при употребата на други съдържащи парацетамол лекарствени продукти не се превишава максималната дневна доза за парацетамол (при телесно тегло над 66 kg максималната дневна доза е 4000 mg парацетамол).

Аскорбинова киселина

В изолирани случаи пациенти с конгенитална глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност са развили тежка хемолитична анемия след употребата на високи дози (4 g дневно) аскорбинова киселина. Заради това трябва да се избягва превишаването на препоръчителната доза.

Съществува риск от образуването на камъни от калциев оксалат след употребата на високи дози аскорбинова киселина при пациенти предразположени към образуване на камъни в бъбреците.

Пациенти с редки херeditарни проблеми свързани с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните взаимодействия са познати за отделните активни вещества съдържащи се в Грипостад[®] С:

Парацетамол

- Едновременният прием на лекарствени продукти, които водят до забавено изпразване на стомаха, като пропантелин, може да забави резорбцията и действието на парацетамол.
- Едновременният прием на лекарствени продукти, които водят до ускорено изпразване на стомаха, като метоклопрамид, може да ускори резорбцията и действието на парацетамол.
- При едновременния прием на парацетамол и AZT (зидовудин) се засилва риска за поява на неутропения. Заради това Грипостад[®] С може да се приема едновременно с AZT само в случай че е назначен от лекар
- Приемът на пробенецид инхибира свързването на парацетамол с глюкуроновата киселина и води до понижаване на клирънса на парацетамол приблизително 2 пъти. Дозата на парацетамол трябва да бъде намалена при едновременен прием на пробенецид.
- Салициламид може да доведе до удължаване на времето на полуелиминиране на парацетамол.
- Особено внимание е необходимо при пациенти приемащи едновременно лекарства предизвикващи ензимна индукция, или при прием на потенциално хепато-



токсични вещества (вж. т.4.9.)

- Многократното дозиране на парацетамол в продължение на няколко седмици потенцира действието на антикоагулантите. Парацетамолът не показва значим ефект в случай че се приема нерегулярно.
- Приемът на холестерамин понижава резорбцията на парацетамол.

Хлорфенамин малеат

Едновременната употреба на хлорфенамин малеат с централно действащи депресанти или алкохол потенцира седативния ефект.

Кофеин

- Кофеинът може да намали седативния ефект на различни активни като напр. барбитурати, антихистамини и др.
- Кофеинът допринася като синергист за тахикардиялния ефект на напр. симпатомиметици, тироксин и др.
- При едновременна употреба на теофилин елиминирането на теофилина може да бъде намалено.
- Кофеинът увеличава възможността за привикване към субстанциите от ефедринов тип.
- Комбинирането на кофеин и вещества с широк спектър на действие (напр. бензодиазепини) може да предвика индивидуално различни и непредсказуеми взаимодействия.
- Пероралните контрацептиви, циметидин и дисулфирам намаляват разграждането на кофеина в черния дроб, барбитуратите и никотина го повишават
- Едновременното прилагане на хинолон карбоксилна киселина-тип гиразни инхибитори може да намали елиминирането на кофеин и неговия метаболит параксантин.

Аскорбинова киселина

Досега няма познати взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на Грипостад® С по време на бременността е противопоказана, тъй като епидемиологичните изследвания сочат, че хлорфенамин малеат увеличава риска от аномалии на ЦНС или черепни аномалии и тумори в детството. Резултатите от изследване също сочат увеличен риск за ретролентална фиброплазия при недоносени деца след експозиция с антихистамини в последните две седмици преди раждането.

Кърмене

Тъй като е неизвестно, дали хлорфенамин малеат се екскретира с кърмата, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Грипостад® С.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се приема както е предписано, това лекарство може да повлияе вниманието до такава степен, че способността да се участва активно в пътното движение



или да се работи с машини да бъде увредена. Това се отнася особено за случаите когато се комбинира с алкохол.

4.8 Нежелани ефекти

Нежеланите реакции са групирани по честота както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Изследвания

С неизвестна честота: Приемът на парацетамол може да повлияе определянето на пикочна киселина с фосфорволфрамова киселина и определянето на кръвната глюкоза чрез глюкозо-оксидазо-пероксидазния метод.

След приложението на дози от 1 грам и повече аскорбинова киселина, концентрацията на аскорбинова киселина в урината може да нарасне до такава степен, че да бъде нарушено определянето на различни клинични-химични параметри (глюкоза, пикочна киселина, креатинин, неорганични фосфати). Също така използването на дози от 1 и повече грама аскорбинова киселина може да доведе до фалшиви негативни резултати при опит да се открият доказателства за окултна кръв във фецеса. Най-общо, химичните методи базирани на цветни реакции могат да бъдат повлияни.

Реакцията на тестовете за алергия на кожата може да бъде намалена от хлорфенамин малеат.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: Сърдечни аритмии, като напр. тахикардия.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Много редки: Промени в кръвната картина, като левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, апластична анемия и абнормален формиращ се при високи дози метхемоглобин.

Нарушения на нервната система

Много редки: Дискенизия.

С неизвестна честота: Седация, сънливост.

Нарушения на очите

Много редки: активиране на глаукома (тъсногълна глаукома), зрителни нарушения.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: Респираторна свръхчувствителност, парацетамолът може да провокира бронхоспазм (аналгетична астма) при предразположени индивиди.

Стомашно-чревни нарушения



Чести: Сухота в устата.

Много редки: Гастроинтестинални нарушения.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Смущения в уринирането. След продължителна употреба на високи дози могат да възникнат чернодробни увреждания.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Алергични кожни реакции (еритема или уртикария) които е възможно да са съпроводени с повишаване на температурата (лекарствена треска) и мукозни лезии.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Увеличен апетит.

Нарушения на имунната система

Много редки: За активното вещество парацетамол са тежки реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, диспнея, потене, гадене, хипотензия достигаща до циркулаторна недостатъчност и анафилактичен шок).

С неизвестна честота: Везикуларни кожни реакции като Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некроза (синдром на Lyel) са били наблюдавани в изолирани случаи във временна взаимовръзка с употребата на Грипостад[®] С.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Повишени нива на чернодробните трансаминази.

Много редки: Увреждания на черния дроб могат да се проявят след продължителна употреба на високи дози или в случай на предозиране.

Психични нарушения

Много редки: Психотични реакции.

С неизвестна честота: Вътрешно безпокойство, безсъние.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Предозиране с Грипостад[®] С е неизвестно досега.

Симптомите на интоксикация Грипостад[®] С се състоят от симптомите на интоксикация на всяко едно от активните вещества.

Парацетамол

Рискът от интоксикация е голям, особено при хора в напреднала възраст, малки деца, пациенти с чернодробни заболявания, при хронична злоупотреба с алкохол, при хронично недохранване и при едновременен прием на лекарства, които водят до ензимна индукция. В такива случаи предозирането може да доведе до смърт.



По правило, симптомите обикновено се проявяват в рамките на 24 часа и могат да включват: гадене, повръщане, анорексия, бледност и болка в корема, последвани от субективно подобрене на симптомите, обаче слабата болка в корема остава като индикация за увреждане на черния дроб.

Предозиране с приблизително 6 g или повече парацетамол приети като еднократна доза при възрастни, или 140 mg/kg/телесно тегло приети като еднократна доза при деца, води до хепатоцелуларна некроза, което може да доведе до обща и необратима некроза и последваща хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия. Впоследствие това може да доведе до кома, която може да завърши със смърт. В същото време повишени нива на чернодробните трансминази (ASAT, ALAT), лактат дехидрогеназа и билирубин са били наблюдавани, заедно с увеличено протромбиново време, което може да се прояви 12-48 часа след приема на дозата. Клиничните симптоми на чернодробни нарушения стават видими след 2 дни и достигат своя максимум след 4-6 дни.

Дори и в случай на липса на тежко чернодробно нарушение, е възможно да се развие остра бъбречна недостатъчност съпроводена с остра тубуларна некроза. Други несвързани с черния дроб симптоми наблюдавани при предозиране с парацетамол включват миокардиални аномалии и панкреатит.

Хлорфенамин малеат

Предозирането може да доведе до антихолинергичен синдром със зачервяване на лицето, атаксия, възбуда, халюцинации, мускулен тремор, конвулсии, фиксирани разширени зеници, сухота в устата, констипация и абнормална повишена температура. След това могат да се проявят признаци на интоксикация от страна на ЦНС (халюцинации, нарушена координация или конвулсии). Финалните симптоми са кома, респираторен арест и кардиоваскуларен колапс.

Кофеин

При прием на 1 g или повече кофеин, в един сравнително кратък период от време могат да се появят симптомите на интоксикация: тремор, ЦНС симптоми, кардиоваскуларни реакции (тахикардия, увреждане на миокарда).

Аскорбинова киселина

За риска от хемолiza и образуване на камъни в бъбреците (вж. т. 4.4). Преходна осмотична диария съпроводена от обичайните абдоминални симптоми може да се настъпи нечесто след прием на единична доза на повече от 3g, като след прием на 10 g тези симптоми се проявяват почти винаги.

Лечение на интоксикацията

Лечението при предозиране се провежда симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинирани продукти при простудни заболявания, комбинации с парацетамол
АТС код: N02BE51

Парацетамол

Парацетамолът притежава аналгетичен, антипиретичен и много слаб противовъзпалителен ефект. Механизмът на действие на парацетамол не е напълно изяснен. Доказано е значително инхибиране на церебралния простагландинов биосинтез, докато периферният простагландинов биосинтез е бил само слабо инхибиран. Освен това парацетамолът инхибира ефекта на ендогенните пирогени в центъра за регулиране на температурата в хипоталамуса.

Хлорфенамин малеат

Хлорфенамин малеат е класически H_1 блокер на хистаминовите рецептори, който инхибира хистаминовите ефекти, възникващи в хода на имунната реакция. При грипозно подобна инфекция, това включва повишен капилярен пермеабилитет в областта на венулите и ефекти на констрикция върху гладката мускулатура и най-вече върху бронхиалната мускулатура. Отбъбването на назалната мукоза и намаляването на мукусната продукция възстановяват нормалното дишане.

Кофеин

Кофеинът е ксантиново производно и повишава аналгетичните ефекти на парацетамола.

Аскорбинова киселина

Аскорбиновата киселина е есенциално вещество за хората. Аскорбиновата киселина и дихидроаскорбиновата киселина формирана от аскорбиновата киселина в организма формират редокс система от голямо физиологично значение. Поради нейния редокс потенциал аскорбиновата киселина служи като ко-фактор на много ензимни системи (колагенизация, синтез на катехоламини, хидроксилиране на стероиди, тирозин и чужди за тялото вещества, биосинтез на карнитин, регенерация на тетрахидрофолиева киселина, както и алфа амидиране на пептиди, като напр. АКТХ (адренокортикотропен хормон) и гастрин).

Недостигът на аскорбинова киселина уврежда съпротивителните сили на организма, особено хемотаксиса, активирането на комплимента и продукцията на интерферон. Не всички молекулярни биологични функции са изцяло изяснени досега.

Аскорбиновата киселина подобрява резорбцията на железни соли, чрез редуциране на железните йони и формирането на железни хелатни комплекси. Тя блокира верижната реакция, инцирирана от кислородните радикали в съдържащите вода компартименти на тялото. Антиоксидантните функции са в тясна биохимична взаимовръзка с тези на витамин Е, витамин А и каротеноидите. Намаляването на потенциално канцерогенните вещества в гастро-интестиналния тракт от аскорбиновата киселина все още не е достатъчно потвърдено.



5.2 Фармакокинетични свойства

Парацетамол

Резорбция

След перорален прием парацетамолът се резорбира бързо и напълно. Максималните плазмени концентрации се достигат 30-60 минути след перорален прием.

Разпределение

Парацетамолът се разпределя бързо във всички тъкани. Концентрациите в кръвта, плазмата и слюнката са сравними. Свързването с плазмените протеини е в незначителна степен.

Метаболизъм

Парацетамолът се метаболизира главно в черния дроб посредством конюгация с глюкуроновата киселина и със сярната киселина. При дози превишаващи терапевтичната втория път на конюгиране бързо се насища. В по-малка степен протича метаболизиране чрез катализиращия цитохром P450 (главно CYP2E1) водещо до образуването на N- ацетил-p-бензохинон имин метаболит, който обикновено бързо се детоксикира чрез глутатион и свързване с цистеин и меркаптурова киселина. В случай на масивна интоксикация, количеството на токсичните метаболити се увеличава.

Елиминиране

Парацетамолът се екскретира главно с урината. 90% от резорбираната доза се екскретира чрез бъбреците в продължение на 24 часа; по-малко от 5% се екскретира в непроменена форма. Времето на полуелиминиране е приблизително 2 часа. При пациенти с чернодробна и бъбречна дисфункция, при предозиране и при новородени времето на полуелиминиране е удължено. Максималният ефект и средна продължителност на действие (4-6 часа) приблизително корелира с плазмените концентрации.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min), екскрецията на парацетамол и метаболитите му е забавена.

Пациенти в напреднала възраст

Капацитетът за конюгиране е непроменен.

Хлорфенамин малеат

Максималните плазмени концентрации на хлорфенамин се достигат 1-2 часа след прилагане. Продължителността на действие е 3-6 часа. Метаболизирането се извършва главно в черния дроб посредством хидроксилиране и конюгация, но също така и чрез деметилиране и формиране на N- и S-оксиди.

Бионаличността след перорален прием е 25-50% се дължи на високия „first-pass” ефект, който е намален в случай на бъбречна недостатъчност. Свързването с плазме-



ните протеини е 69-72%. Привидният обем на разпределение 3-7 l за kg телесно тегло е сравнително висок. Времето на полуелиминиране на хлорфенамин малеат при възрастни е 15-36 часа, при деца - 10-13 часа. При бъбречна недостатъчност трябва да се очаква удължаване на времето на полуелиминиране на метоболитите. С урината се елиминират 0-34% от дозата като непроменен хлорфенамин в зависимост от рН на средата (алкално или киселинно). След продължителен прием е възможно да настъпи кумулация.

Кофенин

След перорално приложение, кофеинът се резорбира бързо и почти изцяло ($t_{1/2}$ = 2-13 минути) и достига почти пълна бионаличност. След прием на 5 mg/kg C_{max} се достига в рамките на 30-40 минути. Свързването с плазмените протеини варира от 30 до 40% и обемът на разпределение е 0.52-1.06 l/kg. Кофеинът се разпределя във всички компартименти и бързо преминава кръвно-мозъчната и плацентарна бариери и се екскретира с кърмата.

Времето на полуелиминиране е между 4.1 и 5.7 часа, като интра- и интериндивидуални флукутации могат да доведат до стойности до 9 или 10 часа.

Кофеинът и неговите метаболити се екскретират главно чрез бъбреците. В урината, събрана в продължение на 48 часа, се открива 86% от приложената доза, от които само 1,8% максимум представляват непроменен кофеин. Главните метаболити са 1-метил пикочна киселина (12-38%), 1-метилксантин (8-19%) и 5-ацетиламино-6-амино-3-метил-урацил (15%). Фекалиите съдържат едва 2-5% от дозата. 1.7 - диметил пикочна киселина е била идентифицирана като главен метаболит, съставляващ 44% от общото количество.

Аскорбинова киселина

Аскорбиновата киселина се резорбира в проксималната част на интестиналния тракт в зависимост от концентрацията. С увеличаването на единичната доза бионаличността намалява до 60-75% след прилагане на 1 g, до приблизително 40% след прилагане на 3 g и дори до 16% след прилагане на 12 g. Нерезорбираната част се метаболизира главно до CO_2 и органична киселина от мукозата на колона.

При здрави възрастни максималния капацитет на метаболизиране от 40 до 50 mg/дневно се достига при плазмени концентрации от 0.8-1.0 mg/dl. Общия дневен капацитет е около 1 mg/kg телесно тегло. След прилагане на изключително висока перорална доза пикова плазмена концентрация от 4.2 mg/dl се достига след 3 часа. При тези условия 80% непроменена аскорбинова киселина се екскретира с урината. Средното време на полуелиминиране е 2.9 часа. Бъбречното елиминиране се извършва чрез гломерулна филтрация, последвана от реабсорбция в проксималния тубул. Горните гранични концентрации на аскорбинова киселина/dl плазма при здрави възрастни са 1.34 ± 0.21 mg при мъже и 1.46 ± 0.22 mg при жени.



Телесният резерв след редовно прилагане на около 180 mg/дневно е най-малко 1.5 g. Възможно е повишено натрупване в хипофизната жлеза, надбъбречната жлеза, очната леща и левкоцитите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност

Парацетамол

При опити с животни, проведени на плъхове и мишки за изследване на остра, субхронична и хронична токсичност на парацетамол са били наблюдавани лезии на стомашно-чревния тракт, дискразия на кръвта, дегенеративни промени на чернодробния и бъбречен паренхим до степен на некроза. Причината за тези промени отчасти се дължи на механизма на действие на парацетамол (вж. по-горе) и отчасти на неговата биотрансформация. Метаболитите също участват в предизвиканите токсични ефекти и произтичащата от това органична промяна е била също документирана и при хора. Заради това, парацетамолът не трябва да се използва за по-продължителен период от време и/или да бъде приеман във високи дози.

Случаи на обратим, хроничен агресивен хепатит са били описани при дневни дози от 3.9 g и 2.9 g и продължителност на лечението 1 година. Пероралните дневни дози със значим увреждащ черния дроб ефект при не-алкохолици са в областта на 5.8 g, съгласно симптомите на интоксикация които са наблюдавани най-рано 3 седмици след приема.

Хлорфенамин малеат

При перорално прилагане на хлорфенамин малеат LD₅₀ при мишки е 162 mg за kg телесно тегло.

Изследванията на хроничната токсичност не дават доказателства за специфични ефекти на субстанцията.

Кофеин

При изследвания на животни кофеинът предизвиква гастроинтестинални язви, чернодробни и бъбречни поражения след продължително приложение на терапевтично незначими високи дози.

Аскорбинова киселина

Субхронични и хронични изследвания на плъхове не дават доказателства за специфични ефекти на субстанцията.

Мутагенен и туморогенен потенциали

Парацетамол

Обширни изследвания не дават доказателства за значим генотоксичен риск във връзка с приложение на терапевтични, тоест нетоксични дози парацетамол.

Продължителни изследвания на плъхове и мишки не са дали доказателства за практически значим канцерогенен ефект при прием на не-хепатотоксични дози на парацетамол.



Хлорфенамин малеат

In vitro тестовете с хлорфенамин не дават доказателства за мутагенен потенциал със съответно клинично приложение.

Продължителните изследвания при плъхове и мишки не дават доказателства за наличие на туморогенен потенциал.

Кофеин

Подобно на другите метил-ксантини кофеинът има увреждащ хромозомите потенциал *in vitro*. Всички научни изследвания на метаболизма и мутагенните свойства на кофеина не предполагат очаквани мутагенни ефекти *in vivo*. Продължителните изследвания не дават доказателства за карциногенен потенциал на кофеина.

Аскорбинова киселина

Продължителните изследвания при мишки не дават доказателства за наличие на туморогенен потенциал.

Клетъчна култура или изследванията при животни не дават доказателства за мутагенен потенциал при дозировки в терапевтичната област.

Репродуктивна токсичност

Парацетамол

Парацетамолът преминава през плацентата.

Изследванията при животни и досегашния опит при хора не дават доказателства за наличие на репродуктивни увреждания.

Хлорфенамин малеат

Не са проведени достатъчно тестове с хлорфенамин малеат за токсичните рискове за репродукцията. Няма достатъчно данни относно фертилитета и ефектите върху постнаталното развитие.

Кофеин

Кофеинът преминава през плацентата. При много високи дози на кофеин са получени противоречиви резултати при различни животински видове (плъх, мишка, заек) относно увреждащият ефект върху фетуса. Ембриотоксични и фетотоксични но не и тератогенни ефекти са били наблюдавани при плъхове след прилагането на много високи дози кофеин (повече от 100 mg за kg телесно тегло). Не са намерени данни за увеличен риск за протичането на бременността или развитието на детето при прием на терапевтично значими дози кофеин или прием на кафе.

Аскорбинова киселина

Изследвания при два животински вида в дневни дози 150, 250, 500 и 1000 mg за kg телесно тегло не дават доказателства за фетотоксични ефекти. Аскорбиновата киселина се екскретира с майчиното мляко и преминава през плацентата чрез обикновена дифузия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Желатин, Глицерил тристеарин, лактоза монохидрат, хинолиново жълто (E104), еритрозин (E127), титанов диоксид (E171).

6.2 Физикохимични несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

ПВХ/ПВДХ алуминиев блистер

Оригинална опаковка съдържаща 10 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваните лекарства или отпадъчни продукти трябва да бъдат изхвърляни в съответствие с местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel, Германия
Phone: +49(0)6101 603-0
Fax: +49(0)6101 603-259

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600109

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

23.05.1996/ 8.11. 2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2007

