

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № 20070312

Разрешение № 07-05-2024

BG/MA/MP - 65395 /

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГРИПЕКС 325 mg/ 30 mg/10 mg филмирани таблетки
GRIPEX 325 mg/30 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа:

Парацетамол (<i>Paracetamol</i>)	325 mg
Псевдоефедринов хидрохлорид (<i>Pseudoephedrine Hydrochloride</i>)	30 mg
Декстрометорфанов хидробромид (<i>Dextromethorphan hydrobromide</i>)	10 mg

Помощно вещество с известно действие: багрило сънсет жълто (E110) – 2,1 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на симптоми на простуда, грип, грипоподобни състояния, възпаление на околоносните синуси (висока температура, запушване на носа, кашлица, главоболие, болки в гърлото, болки в мускулите и костно-ставни болки).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години: перорално, 2 таблетки 3-4 пъти дневно. Да не се приемат повече от 8 таблетки дневно.

Деца от 6 до 12 години: 1 таблетка 3-4 пъти дневно. Да не се приемат повече от 4 таблетки дневно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Едновременна употреба с други лекарства, които съдържат парацетамол
- Използване на MAO-инхибитори и 2 седмици след спиране на лечението с тях
- Вродена глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Тежка хипертония или неконтролирана хипертония
- Тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност



- Ишемична болест на сърцето
- Алкохолизъм
- Бронхиална астма

Грипекс не трябва да се прилага по време на бременност и в периода на кърмене.
Грипекс не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Използването на лекарствения продукт при пациенти с чернодробна недостатъчност и хора, които гладуват или злоупотребяват с алкохол е свързано с риск от чернодробно увреждане.

Да се използва внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, артериална хипертония, сърдечни аритмии, емфизем, повишено вътреочно налягане, хипертрофия на простатата, хипертиреоидизъм, диабет и пациенти, които използват анксиолитици, трициклични антидепресанти, други симпатикомиметици, тоест лекарства, намаляващи хиперемията, потискащи апетита и подобни на амфетамина психостимуланти.

Лекарственият продукт трябва да се използва внимателно при пациенти, които приемат антикоагуланти.

Не трябва да се използва и при хронична продуктивна кашлица, при пациенти с дихателна недостатъчност, бронхиална астма, както и при болни с риск от поява на дихателна недостатъчност. Лекарственият продукт трябва да се използва внимателно при болни, приемащи антитромботични средства.

По време на употребата на това лекарство консумацията на алкохол е забранена.

Поради увеличения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA) се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на флуфлоксацилин и парацетамол, особено при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, сепсис, недохранване и други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), както и при тези, които използват максималната дневна доза парацетамол. Препоръчва се стриктно проследяване, включително измерване на 5-оксопролин в урината.

Серотонинов синдром

Съобщава се за серотонинергични ефекти, включващи развитие на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром, при съпътстващо приложение на декстрометорфан и серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (включително инхибитори на моноаминоксидазата (MAOI)) и инхибитори на CYP2D6.

Серотониновият синдром може да включва промени в психическия статус, нестабилност на автономната нервна система, нервномускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнения за серотонинов синдром, лечението с Грипекс трябва да се преустанови.

Тежки кожни реакции

При употреба на продукти, съдържащи псевдоефедрин могат да настъпят тежки кожни реакции, като остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP). Този остър пустулозен обрив може да се появи в рамките на първите 2 дни от лечението, с повишена температура и многобройни малки, предимно нефоликуларни пустули, възникващи върху обширен едематозен еритем и локализирани главно в кожните гънки, по торса и горните крайници. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно. Ако се появят признаци и симптоми като пирексия, еритем или множество малки пустули, приложението на Грипекс трябва да се преустанови и ако е необходимо, да се вземат подходящи мерки.



Исхемичен колит

Съобщени са случаи на исхемичен колит при употреба на псевдоефедрин. Ако се появи внезапна коремна болка, ректално кървене или други симптоми на исхемичен колит, трябва да се преустанови приемът на псевдоефедрин и да се потърси консултация с лекар.

Исхемична оптична невропатия

Получени са съобщения за случаи на исхемична оптична невропатия при псевдоефедрин. Псевдоефедрин трябва да се прекрати, ако се появи внезапна загуба на зрение или намаление на зрителната острота, като скотома.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) и синдром на обратима церебрална вазоконстрикция (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)

Съобщени са случаи на PRES и RCVS вследствие употреба на продукти, съдържащи псевдоефедрин (вж. точка 4.8). Рискът е повишен при пациенти с тежка или неконтролирана хипертония или с тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Приемът на псевдоефедрин трябва да се преустанови и да се потърси незабавно лекарска помощ, ако се появят следните симптоми: внезапно силно главоболие или „гръмотевично“ главоболие, гадене, повръщане, обърканост, гърчове и/или нарушения на зрението. Повечето съобщени случаи на PRES и RCVS отшумяват след преустановяване на употребата и подходящо лечение.

Има съобщения за случаи на злоупотреба и поява на зависимост при декстрометорфан. Особено се препоръчва внимание при юноши и млади възрастни, както и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства или психоактивни вещества.

Декстрометорфан се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 2D6. Активността на този ензим е генетично обусловена. Около 10% от общата популация са бавни метаболитори на CYP2D6. Бавните метаболитори и пациентите със съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори може да получат засилени и/или удължени ефекти на декстрометорфан. Поради това е необходимо повишено внимание при пациенти, които са бавни метаболитори на CYP2D6 или използват CYP2D6 инхибитори (вж. също точка 4.5).

<Педиатрична популация>

Сериозни нежелани събития може да се развият при деца в случай на предозиране, включително неврологични разстройства. Болногледачите трябва да бъдат информирани да не превишават препоръчителната доза.

Багрилото сънсет жълто може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Парацетамол

Лекарственият продукт не трябва да се приема едновременно с други лекарства, които съдържат парацетамол.

Лекарствата, които ускоряват изпразването на стомаха (например метоклопрамид), улесняват абсорбцията на парацетамол, докато лекарствата, които забавят изпразването на стомаха (например пропантелин) могат да забавят абсорбцията на парацетамол.

Едновременната употреба на парацетамол с MAO-инхибитори, както и 2 седмици след прекъсване на лечението с тях, може да предизвика състояние на възбуда и треска (повишена температура).

Едновременната употреба на парацетамол със зидовудин (AZT) може да засили токсичните ефекти на зидовудин върху костния мозък.



Парацетамолът може да засили ефектите на антитромботичните средства (производни на кумарина). Едновременната употреба на парацетамол с лекарства, които засилват чернодробния метаболизъм, тоест някои сънотворни или антиепилептични лекарства (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) или рифампицин може да доведе до чернодробно увреждане, дори при прием на препоръчителни дози парацетамол.

Употребата на алкохол по време на лечението с парацетамол води до поява на токсичен метаболит, който предизвиква некроза на чернодробните клетки, което в последствие може да доведе до чернодробна недостатъчност.

Приложението на парацетамол в комбинация с хлорамфеникол (широкоспектърен антибиотик) може да доведе до повишена плазмена концентрация на хлорамфеникол.

Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на флуфлоксацилин и парацетамол, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

Псевдоефедрин

Едновременната употреба с албутерол може да засили съдосвиващите ефекти.

Да не се употребява едновременно с амитриптилин и симпатикомиметични средства.

Едновременната употреба с други симпатикомиметични средства, например деконгестанти, лекарства потискащи апетита или подобни на амфетамина психостимуланти може да предизвика повишаване на кръвното налягане.

Антиацидните средства може да увеличат абсорбцията на псевдоефедрина.

Като алкализира урината, амониевият хлорид увеличава реабсорбцията на метаболитите на псевдоефедрина в бъбреците и удължава действието му.

МАО-инхибиторите забавят елиминирането на псевдоефедрина от организма и така повишават неговата бионаличност.

Псевдоефедринът намалява ефектите на антихипертензивните лекарства и може да видоизмени действието на дигиталисовите гликозиди.

Да не се употребява едновременно с фуросолидин.

Декстрометорфан

Да не се употребява с МАО-инхибитори.

Декстрометорфан се метаболизира чрез CYP2D6 във висока степен при първо преминаване.

Съпътстващата употреба с мощни CYP2D6 ензимни инхибитори може да повиши концентрациите на декстрометорфан в организма до нива, които са многократно по-високи от нормалните. Това повишава риска на пациентите от токсични ефекти на декстрометорфан (ажитация, обърканост, тремор, безсъние, диария и потискане на дишането) и развитие на серотонинов синдром. Мощните CYP2D6 ензимни инхибитори включват флуоксетин, пароксетин, хинидин и тербинафин. При съпътстваща употреба с хинидин плазмените концентрации на декстрометорфан се повишават до 20 пъти, което увеличава неговите нежелани ефекти върху ЦНС. Амиодарон, флекаинид и пропafenон, сертралин, бупропион, метадон, цинакалцет, халоперидол, перфеназин и тиоридазин също имат подобни ефекти върху метаболизма на декстрометорфан. Ако е необходима съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори и декстрометорфан, пациентът трябва да се наблюдава и може да е необходимо намаляване на дозата на декстрометорфан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Грипекс не трябва да се прилага по време на бременност и в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на употребата на този лекарствен продукт трябва да се внимава особено много при шофиране и работа с машини.



шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Могат да се появят следните нежелани реакции. Тяхната честота е представена, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки ($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: гранулоцитопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: гранулоцитопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система:

Редки: реакции на свръхчувствителност тип I (алергичен оток, анафилактична реакция).

Психични нарушения:

С неизвестна честота: халюцинации.

Нарушения на нервната система:

С неизвестна честота: синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES) (вж. точка 4.4), синдром на обратима церебрална вазоконстрикция (RCVS) (вж. точка 4.4); сънливост, световъртеж.

Сърдечни нарушения:

С неизвестна честота: тахикардия

Съдови нарушения:

С неизвестна честота: леко повишено кръвно налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: пристъпи на бронхиална астма

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: гадене и повръщане

С неизвестна честота: исхемичен колит

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки: чернодробно увреждане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: кожни алергични реакции, зачервяване на кожата, обрив

Много редки: сериозни кожни реакции



С неизвестна честота: тежки кожни реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: бъбречна колика, бъбречна папиларна некроза, остра бъбречна недостатъчност, уролитиаза. Възможно е да се появят смущения в уринирането и задържане на урина - особено при пациенти с хиперплазия на простата

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: лесна уморяемост

Нарушения на очите:

С неизвестна честота: исхемична оптична невропатия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. "Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Лекарственият продукт съдържа три активни вещества. Симптомите на предозиране могат да бъдат предизвикани от действието на едно или на всички активни вещества.

Предозиране на парацетамол

Случайното или умишлено предозиране на парацетамол, няколко или десетина часа след приема, може да предизвика симптоми като гадене, повръщане, прекомерно изпотяване, сънливост и обща слабост. Тези симптоми могат да изчезнат на следващия ден, въпреки развитието на чернодробно увреждане, което след това се проявява като чувство на подуване в епигастриума, повторна поява на гадене и жълтеница. В случай на еднократен прием на парацетамол в доза 5 g или по-голяма, веднага трябва да се предизвика повръщане, ако не са изминали повече от един час след поглъщането на лекарството и да се направи консултация с лекар. Трябва да се приеме перорално активен въглен в доза 60-100 грама, за предпочитане смесен с вода. Точна оценка за тежестта на предозирането може да се направи въз основа на концентрацията на парацетамол в кръвта. Стойността на концентрацията в сравнение с изминалото време след поглъщането на парацетамола е важен показател за това дали е необходима и колко интензивна трябва да е антидотната терапия. Ако определянето на концентрацията на парацетамол в кръвта е невъзможно и приетата доза от пациента вероятно е била голяма, трябва да се приложи по-интензивна антидотна терапия: трябва да се дадат 2,5 g метионин, като (след хоспитализация) лечението трябва да продължи с N-ацетилцистеин и/или метионин, които са много ефективни през първите 10-12 часа след интоксикацията и вероятно има полза от тях дори и след 24 часа. Терапията при интоксикация с парацетамол трябва да се провежда в отделение за интензивно лечение на болнично заведение.

Предозиране на псевдоефедрин:

При предозиране на псевдоефедрин, в резултат на прекомерно стимулиране на централната нервна система, могат да се появят следните симптоми: раздразнителност, безпокойство, тремор. Може да се появят нистагъм, нарушения на съня, гадене, повръщане и рядко – халюцинации. Наблюдавани



са повишено кръвно налягане, тахикардия, гърчове, дизурия и респираторна недостатъчност. Елиминирането на псевдоефедрин може да се ускори с форсирана диуреза или диализа.

Предозиране на декстрометорфан:

Признаци и симптоми:

Предозирането с декстрометорфан може да се свързва с гадене, повръщане, сънливост, дистония, ажитация, объркване, ступор, кардиотоксичност (тахикардия, отклонения в ЕКГ, включително удължаване на QTc), токсична психоза с визуални халюцинации, свръхвъзбудимост, световъртеж, летаргия, атаксия, нистагъм, респираторна депресия.

В случай на тежко предозиране може да се наблюдават следните симптоми: кома, респираторна депресия, конвулсии.

Поведение:

- На асимптоматични пациенти, които са погълнали свръхдоза декстрометорфан в рамките на предходния час, може да се приложи активен въглен.
 - При пациенти, които са погълнали декстрометорфан и са седирани или коматозни, може да се обмисли приложение на налоксон в обичайните дози за лечение на опиоидно предозиране. За овладяване на пристъпите може да се използват бензодиазепини, а като мерки при хипертермия поради серотонинов синдром - бензодиазепини и външно охлаждане.
- Лечението при интоксикация трябва да се провежда в отделение за интензивно лечение на болнично заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други аналгетици и антипиретици, анилиди, комбинирани лекарствени продукти, съдържащи парацетамол (без психолептици), АТС код: N 02 BE 51.

Парацетамол

Парацетамолът има аналгетично и антипиретично действие. Като инхибира циклооксигеназата на арахидоновата киселина, той потиска простагландиновата синтеза. Това води до намаляване на чувствителността към такива медиатори като кинини и серотонин, което само по себе си се манифестира с покачване на болковия праг. Понижаването на простагландиновите нива в хипоталамуса е отговорно за антипиретичния ефект. Парацетамолът не инхибира тромбоцитната агрегация.

Псевдоефедрин

Псевдоефедринът е декстроизомер на ефедрина, проявяващ около 1/4 от силата на действие на ефедрина върху кръвоносните съдове. В дози, при които псевдоефедринът проявява подобен на ефедрина съдосвиващ ефект, неговото бронходилатиращо действие е почти наполовина по-слабо от това на ефедрина. Той стимулира алфа-адренергичните рецептори на гладката мускулатура на съдовете, в резултат на което настъпва констрикция на периферните артериоли и намаляване на хиперемията на назалната лигавица.

Декстрометорфан

Декстрометорфанът е D-изомер на кодеиновия аналог - левофранол. Действа върху центъра на кашлицата в медулата, като намалява чувствителността на рецепторите към стимулът от дихателните пътища. Проявява и слабо аналгетично действие. В обичайни дози не намалява значително



дихателната честота. Декстрометорфанът може да предизвика слабо повишаване на кръвното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Парацетамол

Парацетамолът бързо и почти напълно се абсорбира в гастроинтестиналния тракт. Пикова концентрация в кръвта се достига приблизително след 1 час. Парацетамолът се свързва слабо с плазмените протеини, в терапевтични дози - около 25%. Биологичният му полуживот при възрастни е 4-6 часа, а антипиретичният ефект продължава 6-8 часа. Част от парацетамола (2- 4 %) се елиминира чрез бъбреците в непроменен вид. Основният път на неговото елиминиране е биотрансформация в черния дроб. Основният метаболит на парацетамола при възрастни се получава при свързването му с глюкуроновата киселина, а при децата – със сярната киселина. Образуваният в малко количество междинен хепатотоксичен метаболит N-ацетил-p-бензохинонимин се свързва бързо с глутатион и се отделя с урината след конюгация с цистеин или меркаптурова киселина. Този механизъм се насища лесно при прием на големи дози парацетамол. Запасите от чернодробен глутатион могат да се изчерпат и да се появи натрупване на токсичен метаболит в черния дроб, което може да доведе до некроза на хепатоцитите и остра чернодробна недостатъчност.

Псевдоефедрин

Псевдоефедринът се абсорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт. Пикова плазмена концентрация се достига след 1,5 часа. Деконгестивното действие върху назалната лигавица настъпва около 30 минути след приема. Максималният ефект настъпва след 30-60 мин. Действието продължава до 4 часа. Приемането на храна не оказва особено влияние върху абсорбцията. Псевдоефедринът се метаболизира с участието на моноаминооксидаза. Отделя се в 70-90% чрез урината в непроменен вид.

Декстрометорфан

Декстрометорфанът се абсорбира добре в гастроинтестиналния тракт. Декстрометорфан се метаболизира бързо и във висока степен при първо преминаване през черния дроб след перорално приложение. Генетично контролираното O-деметиране (CYD2D6) е основният определящ фактор на фармакокинетиката на декстрометорфан при здрави доброволци. Изглежда, че има ясно разграничени фенотипи за този процес на окисление, което води до силно вариабилна фармакокинетика при участниците. Неметаболизираният декстрометорфан заедно с три деметилрани морфинан-метаболита - декстрорфан (известен още като 3-хидрокси-N-метилморфинан), 3- хидроксиморфинан и 3-метоксиморфинан, са идентифицирани като конюгати в урината. Декстрорфан, който притежава и антитусивно действие, е основният метаболит. При някои лица метаболизмът протича по-бавно и непромененият декстрометорфан преобладава в кръвта и урината. Отделя се в непроменен вид и под формата на метаболити с урината (до 56% от приетата доза).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма литературни данни за този лекарствен продукт – фиксирана комбинация.

Парацетамол: в дози от 4 до 20 пъти по-големи от максималната допустима дневна доза не проявява тератогенно действие при мишки и плъхове. Наблюдавани са, обаче, нарушения в сперматогенезата и атрофия на тестисите при плъхове.

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.



Псевдоэфедрин: няма достатъчно литературни данни.

Декстрометорфан: няма достатъчно литературни данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, стеаринова киселина, безводен колоиден силициев диоксид, повидон, кросповидон.

Обвивка: хидроксипропилметилцелулоза, полидекстроза, сънсет жълто (E110), титанов диоксид, глицерол триацетат, алура червено АС (E129), полиетиленгликол.

Печатащо мастило: Opacode Black S-1-17823 (филмообразуващо средство - шеллак, черен железен оксид (E172), N-бутилов алкохол, изопропилов алкохол, амониев хидроксид пропиленгликол).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

12 филмирани таблетки в един блистер, поставен в картонена кутия заедно с листовка за пациента.
24 филмирани таблетки в два блистера (2 x 12 таблетки), поставени в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

US Pharmacia Sp. z. o.o.
Ziębicka 40,
50-507 Wrocław, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



20040313

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

Дата на първо разрешаване: 01 юли.2004 г.

Дата на последно подновяване: 23 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/04/2024

