

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GRIPPOSTAD tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje:  
paracetamol 200 mg, acidum ascorbicum 150 mg, coffeinum 25 mg, chlorphenamini maleas 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku: tvrdé neprůhledné želatinové tobolky, vrchní část je žlutá, spodní část je bílá obsahující bílý až žlutohnědý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutická indikace

Symptomatická léčba chřipky a akutních zánětů horních cest dýchacích s příznaky jako je bolest hlavy, bolest svalů a kloubů, rýma a suchý kašel, horečka nebo zvýšená teplota.

Fixní kombinace účinných látek přípravku Grippostad neumožňuje individuální dávkování při léčbě jednotlivých příznaků. V tomto případě je vhodnější použít přípravek odlišného složení.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí a dospívající od 12 let*

Dospělí a dospívající od 12 let užívají 2 tobolky 3krát denně. Minimální interval mezi dvěma dávkami jsou 4 hodiny.

##### *Děti do 12 let*

Přípravek není určen dětem do 12 let.

##### *Pacienti s insuficiencí jater a/nebo ledvin*

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin a s Gilbertovým syndromem musí být dávky sníženy nebo dávkovací interval prodloužen. Při závažně snížené funkci ledvin (clearance kreatinu nižší než 10 ml/min) je nutné prodloužit interval mezi dvěma dávkami na minimálně 8 hodin. Při mírné až

středně závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatinu 10-50 ml/min) je nutné prodloužit interval mezi dvěma dávkami na minimálně 6 hodin.

Grippostad nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater a/nebo ledvin (viz bod 4.3).

#### *Starší pacienti*

Žádné zvláštní dávkování není nutné.

#### Způsob podání a délka léčby

Tobolky se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny.

Grippostad nesmí být užíván po dlouhou dobu a/nebo ve vysokých dávkách. Léčba má být omezena pouze na dobu akutních příznaků.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Závažná porucha funkce jater (Child-Pugh > 9)

Akutní hepatitida

Léčba inhibitory MAO a ještě 14 dní po ukončení této léčby

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Grippostad musí být podáván se zvláštní opatrností u pacientů:

- s poruchou funkce ledvin
- s poruchou funkce jater (Child-Pugh < 9)
- s Gilbertovým syndromem
- s oxalátovou urolitiázou
- s poruchou ukládání železa (talasémie, hemochromatóza, sideroblastická anémie)
- s chronickým alkoholizmem
- s pyloroduodenální obstrukcí a obstrukcí odtoku žluči
- s glaukomem s úzkým úhlem
- se žaludečními nebo dvanácterníkovými vředy
- s hyperthyroidismem
- s astmatem
- s hypertrofií prostaty
- se srdeční arytmií (riziko zhoršení tachykardie a extrasystol)
- se závažným onemocněním kardiovaskulárního systému
- s úzkostnou poruchou (riziko zhoršení)
- s nespavostí.

Prodloužené užívání vysokých dávek analgetik může paradoxně způsobit bolesti hlavy, které nesmí být léčeny dalšími vyššími dávkami.

#### *Zvláštní upozornění*

##### Paracetamol

Tak jako všechny přípravky obsahující paracetamol, může Grippostad při překročení doporučené dávky způsobit závažné poškození jater. V tomto případě je nutná okamžitá léčba.

Po dobu léčby se nesmějí konzumovat alkoholické nápoje, protože dávky paracetamolu, které jsou jinak neškodné, mohou při současné konzumaci alkoholu způsobit jaterní poškození. Dlouhodobá konzumace alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Opatrnost je třeba také při současném užívání s jinými hepatotoxickými léky. Paracetamol může být již v dávkách nad 6-10 g denně hepatotoxický. Jaterní poškození se však může vyvinout i při nižších dávkách, pokud spolupůsobí alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky.

K vyloučení rizika předávkování musí být zajištěno, že při užívání více přípravků s paracetamolem nedojde k překročení maximální doporučené denní dávky paracetamolu ( u pacientů > 43 kg tělesné hmotnosti: 4 000 mg paracetamolu).

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

#### Kyselina askorbová

Ojedinele se u pacientů s vrozeným deficitem glukosa-6-fosfát dehydrogenázy vyskytla závažná hemolytická anémie po užití vysokých dávek (4 g denně) kyseliny askorbové. Proto nesmí k překročení doporučené dávky docházet.

U pacientů predisponovaných k tvorbě ledvinových kamenů existuje při užívání vysokých dávek kyseliny askorbové riziko tvorby kalcium-oxalátových kamenů.

#### Chlorfenamin

Geriatricí pacienti mohou být citlivější na anticholinergní účinky antihistaminik.

#### Grippostad obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Následující interakce jsou pro jednotlivé složky přípravku Grippostad známé:

#### Paracetamol:

- současné užívání léků zpomalujících vyprazdňování žaludku, např. propantelin, může snížit rychlost vstřebávání a zpomalit nástup účinku paracetamolu.
- současné užívání léků urychlujících vyprazdňování žaludku, např. metoklopramid, může zvýšit rychlost vstřebávání a zrychlit nástup účinku paracetamolu.
- současné užívání zidovudinu zvyšuje sklon k rozvoji neutropenie. Proto smí být Grippostad současně se zidovudinem užíván pouze na doporučení lékaře.
- probenecid inhibuje vazbu paracetamolu na glukuronovou kyselinu a prodlužuje eliminační poločas paracetamolu přibližně o faktor 2. Při současném užívání musejí být dávky paracetamolu sníženy.
- salicylamidy mohou prodloužit eliminační poločas paracetamolu.
- zvláštní pozornosti je třeba při současném užívání s léky indukujícími jaterní enzymy a potencionálně hepatotoxickými substancemi (viz bod 4.9).
- opakované užívání paracetamolu během několika týdnů zvyšuje účinek antikoagulancií. Příležitostné užívání paracetamolu nemá významný vliv.
- cholestyramin snižuje vstřebávání paracetamolu.
- při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

#### Chlorfenamin

Užívání chlorfenaminu s látkami tlumícími CNS nebo s alkoholem zvyšuje sedativní účinek.

#### Kofein:

- kofein může snížit sedativní účinek různých substancí jako jsou např. barbituráty, antihistaminika aj.
- kofein působí synergicky na tachykardní účinek např. sympatomimetik, tyroxinu aj.
- při současném užívání s theofylinem může být eliminace theofylinu snížena.
- kofein zvyšuje aditivní potenciál substancí typu efedrinu.
- kombinace kofeinu a substancí se širokým spektrem aktivity (např. benzodiazepiny) může individuálně způsobit různé a nepředvídatelné interakce.
- perorální antikoncepce, cimetidin a disulfiram snižují odbourávání kofeinu v játrech, barbituráty a nikotin jej urychlují.
- současné užívání inhibitorů gyrázy typu chinolon karboxylové kyseliny může snížit eliminaci kofeinu a jeho metabolitu paraxantinu.

#### Kyselina askorbová

Dosud nejsou žádné interakce známy.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Vzhledem k nedostatku údajů není používání přípravku Grippostad v těhotenství a při kojení doporučeno.

Je doporučeno užívat monokomponentní přípravky se známým bezpečnostním profilem.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

I při užívání doporučených dávek může přípravek ovlivnit pozornost, a to i v takovém rozsahu, že schopnost aktivní účasti v silničním provozu nebo obsluhování strojů může být omezena. Toto platí zvláště při kombinaci s alkoholem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následující konvencí:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### *Vyšetření*

Není známo: Užití paracetamolu může mít vliv na hodnocení hladiny kyseliny močové pomocí fosfowolframické kyseliny a hladiny glukózy oxidací glukózy peroxidázou.

Po užití gramových dávek kyseliny askorbové se může koncentrace kyseliny askorbové v moči zvýšit v takovém rozsahu, že může porušit hodnocení různých klinicko-chemických parametrů (glukóza, kyselina močová, kreatinin, anorganické fosfáty). Užití gramových dávek také může změnit negativní výsledky kontroly výskytu krve ve stolici. Obecně mohou být změněny chemické kontrolní metody založené na barevných reakcích.

Reakce kožních alergických testů mohou být sníženy chlorfenaminem.

#### *Srdeční poruchy*

Není známo: srdeční arytmie jako např. tachykardie.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi vzácné: Změny krevního obrazu jako je leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, trombocytopenická purpura, pancytopenie, aplastická anémie a při vysokých dávkách tvorba methemoglobinu.

#### *Poruchy nervového systému*

Velmi vzácné: dyskineze.

Není známo: sedace, ospalost.

#### *Poruchy oka*

Velmi vzácné: aktivace glaukomu (s úzkým úhlem), poruchy vidění.

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Velmi vzácné: respirační hypersenzitivita, paracetamolem vyvolaný bronchospasmus (analgetické astma) u predisponovaných osob.

#### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: sucho v ústech.

Velmi vzácné: gastrointestinální komplikace.

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Velmi vzácné: poruchy močení. Po prodlouženém užívání vyšších dávek se může objevit poškození ledvin.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Méně časté: Alergické kožní reakce (erythematózní nebo kopřivkové) pravděpodobně provázené zvýšenou teplotou (léková horečka) a lézemi na sliznici.

Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exematózní pustulóza).

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Velmi vzácné: zvýšená chuť k jídlu.

#### *Poruchy imunitního systému*

Velmi vzácné: U paracetamolu byly popsány závažné hypersenzitivní reakce (angioedém, dyspnoe, pocení, nevolnost, hypotenze přecházející do oběhového selhání a anafylaktického šoku).

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Vzácné: zvýšení jaterních transamináz.

Velmi vzácné: Po prodlouženém užívání vyšších dávek nebo po předávkování se může objevit poškození jater.

#### *Psychiatrické poruchy*

Velmi vzácné: psychotické reakce.

Není známo: vnitřní neklid, nespavost.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky předávkování

Dosud nebylo předávkování přípravkem Grippostad hlášeno.

Příznaky předávkování jsou složeny z příznaků intoxikace jednotlivými složkami.

#### *Paracetamol*

Riziko intoxikace je zvýšené u starších pacientů, malých dětí, pacientů s jaterním onemocněním, při chronickém zneužívání alkoholu, chronické podvýživě a u pacientů současně užívajících enzymové induktory. V těchto případech může předávkování způsobit smrt.

Příznaky se objevují během 24 hodin a mohou zahrnovat: nevolnost, zvracení, nechutenství, bledost a bolest břicha. Tyto příznaky mohou být následovány subjektivním zlepšením pacientova stavu, ačkoli mírná bolest břicha zůstává jako příznak jaterního poškození.

Předávkování přibližně 6 g paracetamolu a více v jedné dávce u dospělého a 140 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí způsobí nekrózu jaterních buněk, která může vést k celkové ireverzibilní nekróze a pozdější hepatocelulární insuficienci, metabolické acidóze a encefalopatii, kómatu i smrti. Za 12 – 48 hodin po užití byly pozorovány současně zvýšené koncentrace transamináz (AST, ALT), laktátdehydrogenázy a bilirubinu v kombinaci se zvýšeným tromboplastinem. Klinické příznaky poškození jater se objevují po 2 – 3 dnech, s maximem po 4 – 6 dnech.

Může se objevit akutní selhání ledvin a nekróza renálních tubulů, a to i tehdy, kdy nedojde k závažnému poškození jater. Jinými příznaky předávkování paracetamolem, nesouvisejícími s játry, jsou anomálie myokardu a pankreatitida.

#### *Chlorfenamin*

Předávkování může vést k anticholinergnímu syndromu se zčervenáním obličeje, ataxií, neklidem, halucinacemi, svalovým třesem, křečemi, dilatovanými pupilami, suchem v ústech, zácpou a abnormálně vysokou teplotou.

Vyskytnout se mohou také příznaky intoxikace postihující centrální nervový systém (halucinace, poruchy koordinace, křeče). Konečnými příznaky je kóma, zástava dýchání a kardiovaskulární kolaps.

#### *Kofein*

Při příjmu 1 g kofeinu a více během krátké doby se mohou objevit následující příznaky předávkování: třes, CNS příznaky, kardiovaskulární reakce (tachykardie, poškození myokardu).

#### *Kyselina askorbová*

Riziko hemolýzy a ledvinových kamenů (viz bod 4.4). Přejodný osmotický průjem, většinou doprovázený břišními příznaky, se může objevit méně často po užití jedné dávky větší než 3 g, po užití 10 g se tyto příznaky vyskytují téměř vždy.

#### Léčba předávkování

Léčba předávkování je symptomatická.

Při předávkování (i předpokládaném) paracetamolem se podávají i.v. donory SH skupiny, např. N-acetylcystein během prvních 10 hodin. N-acetylcystein může také mít protektivní účinek i po prvních 10 hodinách, až do 48 hodin. V tomto případě musí být podáván po delší dobu.

Plazmatické koncentrace paracetamolu lze snížit dialýzou. Je doporučeno koncentrace paracetamolu v plazmě sledovat.

Další terapeutická opatření při léčbě intoxikace paracetamolem odpovídají standardním procedurám intenzivní péče, záleží na rozsahu, závažnosti a klinických příznacích intoxikace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, paracetamol, kombinace kromě psycholeptik.

ATC kód: N02BE51

### Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum, má velmi slabý, klinicky nevýznamný účinek antiflogistický. Mechanismus účinku není zatím plně objasněn. Bylo prokázáno, že paracetamol inhibuje ve větší míře syntézu prostaglandinů v mozku a pouze slabě v periferních oblastech. Dále paracetamol inhibuje účinky endogenních pyrogenů na regulaci teploty v hypotalamu.

### Chlorfenamin

Chlorfenamin patří mezi klasická H<sub>1</sub> antihistaminika, která potlačují účinky histaminu při reakcích imunitního systému. Při chřipkových onemocněních zahrnují tyto reakce zvýšení permeability kapilár v žilní oblasti a konstrikci hladkých svalů, zvláště bronchů. Chlorfenamin potlačuje tyto procesy vyvolané histaminem. Oplasknutí nosní sliznice a snížení tvorby hlenu umožní snazší dýchání.

### Kofein

Kofein je xantinový derivát a zvyšuje analgetický účinek paracetamolu.

### Kyselina askorbová

Kyselina askorbová je pro člověka esenciální substancí. Kyselina askorbová a dehydroaskorbová, vznikající z kyseliny askorbové v organizmu, formuje redoxní systém velkého fyziologického významu.

Vzhledem ke svému redoxnímu potenciálu funguje kyselina askorbová jako kofaktor mnoha enzymových systémů (kolagenizace, syntéza katecholaminů, hydroxylace steroidů, tyrosinu a tělu cizích látek, biosyntéza karnitinu, regenerace tetrahydrolistové kyseliny a alfa amidace peptidů, např. ACTH a gastrinu).

Nedostatek kyseliny askorbové poškozuje imunitu organizmu, především chemotaxi, aktivaci komplementů a tvorbu interferonu. Dosud nejsou známy všechny molekulární biologické funkce.

Kyselina askorbová zlepšuje vstřebávání solí železa redukcí iontů železa a tvorbou chelátů železa. Blokuje reakce na řetězci spouštěné kyslíkovými radikály ve vodném prostředí organizmu. Antioxidační funkce úzce souvisí s biochemickou interakcí s vitamínem E, A a karotenoidy.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Paracetamol

#### *Absorpce*

Perorálně podaný paracetamol je rychle a kompletně vstřebán. Maxima plazmatické koncentrace je dosaženo 30 – 60 minut po užití.

#### *Distribuce*

Paracetamol je rychle distribuován do všech tkání. Koncentrace v krvi, plazmě a slinách jsou srovnatelné. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká.

#### *Biotransformace*

Enzymatická přeměna paracetamolu se odehrává především v játrech, a to zejména přímou konjugací s glukuronovou nebo sírovou kyselinou. V dávkách nepřekračujících terapeutické dávky je druhá cesta rychle saturována. Malý podíl metabolismu je katalyzován cytochromem P 450 (hlavně CYP2E1) a výsledkem je metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin, který je normálně rychle detoxifikován glutathionem a vázán cysteinem a merkapturikovou kyselinou. V případě masivní intoxikace je množství toxického metabolitu zvýšeno.

#### *Eliminace*

Metabolity se vylučují převážně v moči. 90 % vstřebaného množství je vyloučeno ledvinami během 24 hodin, především jako glukuronidy (60 – 80 %) a sulfátové konjugáty (20 – 30 %). Méně než 5 % je vyloučeno v nezměněném stavu. Eliminační poločas jsou přibližně 2 hodiny. U pacientů s poškozenou jaterní nebo renální funkcí, po předávkování a u novorozenců je poločas prodloužen. Maximální účinek a průměrná doba trvání účinku (4 – 6 hodin) přibližně odpovídají plazmatické koncentraci.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Eliminace paracetamolu a jeho metabolitů je u pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min) opožděná.

#### *Starší pacienti*

Schopnost konjugace je nezměněna.

#### Chlorfenamin

Maximální hladiny dosahuje chlorfenamin za 1-2 hodiny po podání. Účinek chlorfenaminu přetrvává 3-6 hodin. Detoxikace probíhá především v játrech, a to hydroxylací a konjugací a také demethylací a tvorbou N- a S-oxidů.

Biologická dostupnost po perorálním podání je 25 – 50 % díky vysokému first-pass efektu, který je snížen při jaterní nedostatečnosti. Vazba na plazmatické bílkoviny je 69 – 72 %. Distribuční funkční objem 3 – 7 l/kg tělesné hmotnosti je relativně vysoký. Plazmatický poločas chlorfenaminu u dospělých je 15 – 36 hodin, u dětí 10 – 13 hodin. Při ledvinné nedostatečnosti je třeba očekávat prodloužení poločasu metabolitů. Nezměněného chlorfenaminu je v moči vylučováno 0 – 34 % dávky, v závislosti na pH (alkalické nebo kyselé). Při prodlouženém užívání může dojít ke kumulaci.

#### Kofein

Po perorálním užití je kofein vstřebán rychle a téměř kompletně ( $t_{1/2} = 2 - 13$  minut) a jeho biologická dostupnost je téměř kompletní. Po užití 5 mg/kg bylo maximální koncentrace dosaženo během 30 – 40 minut. Vazba na plazmatické bílkoviny je 30 až 40 % a distribuční objem 0,52 až 1,06 l/kg. Kofein je distribuován do všech kompartmentů a rychle přechází přes mozkovou a placentární bariéru a je vylučován do mateřského mléka.

Plazmatický poločas je mezi 4,1 a 5,7 hodinami, intra a interindividuální výkyvy vedly k hodnotám až 9 – 10 hodin.

Kofein a jeho metabolity jsou převážně vylučovány ledvinami. V moči sbírané po dobu 48 hodin bylo prokázáno 86 % dávky, ze které bylo pouze maximálně 1,8 % nezměněného kofeinu. Hlavní metabolity jsou 1-metyl-uriková kyselina (12 – 38 %), 1-metylxantin (8 – 19 %) a 5-acetylamino-6-amino-3-metyl-uracil (15 %). Stolica obsahovala pouze 2 – 5 % dávky. 1,7-dimetyl uriková kyselina byla identifikována jako hlavní metabolit, tvořící 44 % celkového množství.

#### Kyselina askorbová

Kyselina askorbová se vstřebává v proximální části střeva v závislosti na koncentraci. Se stoupající jednotlivou dávkou biologická dostupnost klesá na 60 – 75 % po podání 1 g, na přibližně 40 % po 3 g a na 16 % po 12 g. Nevstřebaná část je rozložena ve střevní mukóze většinou na CO<sub>2</sub> a organické kyseliny.

U zdravých dospělých je maximálního metabolismu 40 až 50 mg/den dosaženo při plazmatických koncentracích 0,8 – 1,0 mg/dl. Celkový denní metabolismus je přibližně 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Po příjmu velmi vysokých perorálních dávek jsou krátkodobě plazmatické koncentrace až 4,2 mg/dl dosaženy po 3 hodinách.

80% nezměněné kyseliny askorbové se vylučuje v moči. Průměrný poločas je 2,9 hodiny. Renální eliminace probíhá glomerulární filtrací, následovanou reabsorpcí v proximálním tubulu. Horní hranice



koncentrace kyseliny askorbové/dl plazmy u zdravých dospělých je  $1,34 \pm 0,21$  mg u mužů a  $1,46 \pm 0,22$  u žen.

Akumulace kyseliny askorbové po pravidelném užívání přibližně 180 mg/den je nejméně 1,5 g. Kyselina askorbová se akumuluje v hypofýze, nadledvinkách, očních čočkách a leukocytech.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Akutní a chronická toxicita*

##### Paracetamol

Akutní, subchronická a chronická toxicita paracetamolu byla studována na potkanech a myších. Zaznamenány byly léze v gastrointestinálním traktu, změny krevního obrazu, degenerace jaterního a ledvinového parenchymu včetně nekrózy. Příčiny těchto změn jsou připisovány na jedné straně mechanismu účinku paracetamolu (viz výše), a na druhé straně metabolismu paracetamolu. Metabolity, kterým jsou přičítány toxické účinky a následné orgánové změny, byly objeveny také u lidí. Proto nesmí být paracetamol užíván po dlouhou dobu a/nebo ve vysokých dávkách.

Případy reverzibilní, chronické agresivní hepatitidy byly popsány u denních dávek 3,9 g a 2,9 g při užívání po dobu 1 roku. Denní dávky s významným účinkem na poškození jater u nealkoholiků byly 5,8 g, zatímco příznaky intoxikace byly sledovány nejdříve po 3 týdnech užívání.

##### Chlorfenamin

Po perorálním užití maleátu chlorfenaminu byla  $LD_{50}$  u myši 162 mg/kg.

Studie chronické toxicity neprokázaly jasné chlorfenaminu specifické toxické účinky.

##### Kofein

Při studiích na zvířatech byly pozorovány gastrointestinální vředy a poškození jater a ledvin po dlouhodobém používání terapeuticky nevýznamných vysokých dávek.

##### Kyselina askorbová

Studie subchronické a chronické toxicity u potkanů neprokázaly specifické toxické účinky.

#### *Mutagení a tumorogenní potenciál*

##### Paracetamol

Extenzivní studie neprokázaly významné genotoxické riziko spojené s užíváním terapeutických, t.z. netoxických dávek paracetamolu. Dlouhodobé studie u potkanů a myši neprokázaly žádný specifický tumorogenní účinek u dávkování netoxického pro játra.

##### Chlorfenamin

Při testech in vitro nebyl mutagení potenciál chlorfenaminu relevantní pro klinické používání prokázán.

Dlouhodobé studie u potkanů a myši neprokázaly žádný specifický tumorogenní potenciál.

##### Kofein

Tak jako ostatní metylxantiny, má také kofein in vitro potenciál k poškození chromozomů. Celkový souhrn vědeckých studií metabolismu a mutageních vlastností kofeinu neprokazuje mutagení účinek in vivo. Dlouhodobé studie neprokázaly žádný karcinogenní účinek kofeinu.

##### Kyselina askorbová

Dlouhodobé studie u myši neprokázaly žádný tumorogenní potenciál.

Studie na buněčných kulturách a zvířatech neprokázaly v terapeutickém rozmezí dávkování žádný mutagení potenciál.

#### *Reprodukční toxicita*

### Paracetamol

Paracetamol prochází přes placentární bariéru.

Studie na zvířatech a současné zkušenosti u lidí dosud neprokázaly reprodukční poškození.

### Chlorfenamin

U chlorfenaminu nebyl toxický účinek na reprodukci dostatečně testován. Dosud nejsou dostupné údaje týkající se fertility a účinků na postnatální vývoj.

### Kofein

Kofein prochází přes placentární bariéru. Ve velmi vysokých dávkách byly pozorovány u různých zvířecích druhů (potkani, myši, králíci) odlišné výsledky týkající se poškození plodu. Embryotoxické a fetotoxické, ale ne teratogenní účinky, byly pozorovány u potkanů po podání velmi vysokých dávek kofeinu (více než 100 mg/kg). U lidí při užívání terapeutických dávek nebo požívání kávy nebylo pozorováno zvýšené riziko ovlivnění těhotenství a vývoje dítěte.

### Kyselina askorbová

Studie u dvou živočišných druhů s denními dávkami 150, 250, 500 a 1 000 mg/kg neprokázaly fetotoxický účinek. Kyselina askorbová je vylučována do mateřského mléka a přechází přes placentu prostou difuzí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Želatina, glycerol-tristearát, monohydrát laktózy, chinolinová žluť (E 104), sodná sůl erythrosinu (E 127), oxid titaničitý (E 171), čištěná voda.

### **6.2 Inkompability**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (bílý neprůhledný PVC-PVDC / Al-papír nebo bílý neprůhledný PVC-PVDC / Al-pergamen), krabička.

Velikost balení 20 tvrdých tobolek.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

07/054/96-C

**9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31.1.1996

Datum posledního prodloužení registrace: 29.6.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 11. 2023