**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Grippostad C cietās kapsulas**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra cietā kapsula satur 200 mg paracetamola (*Paracetamolum*), 150 mg askorbīnskābes (*Acidum ascorbicum*), 25 mg kofeīna (*Coffeinum*) un 2,5 mg hlorfenamīna maleāta (*Chlorphenamini maleas*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: Katra cietā kapsula satur 2,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Cietā kapsula (kapsula).

Kapsulas augšdaļa (dzeltena) ir gaismas necaurlaidīga. Kapsulas apakšdaļa (balta) ir gaismas necaurlaidīga, kas pildīta ar baltu līdz dzeltenīgu pulveri.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Grippostad C ir zāles gripai līdzīgu simptomu un saaukstēšanās simptomu mazināšanai.

Grippostad C lieto ar saaukstēšanos saistītu simptomu (piemēram, galvassāpju un locekļu sāpju, aizlikta deguna, sausa klepus), kas rodas vienlaicīgi, īslaicīgai mazināšanai. Grippostad C samazina drudža simptomus un samazina arī ķermeņa temperatūru, ja tas notiek vienlaicīgi ar saaukstēšanās simptomiem.

Tā kā Grippostad C satur fiksētu aktīvo vielu kombināciju, devas nevar pielāgot individuāli kāda no minēto simptomu atsevišķai ārstēšanai. Šajos gadījumos jāizvēlas citas zāles.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Pacientiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 12 gadiem jālieto 2 kapsulas trīs reizes dienā.

Simptomiem izzūdot, devu iespējams samazināt līdz vienai kapsulai no rīta, pusdienlaikā un vakarā.

Pacienti ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar Žilbēra sindromu jāsamazina deva vai arī intervālam starp devām jābūt lielākam.

Grippostad C nedrīkst lietot pacienti ar smagu aknu un/vai nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Grippostad C nedrīkst lietot bērni līdz 12 gadu vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma.

Pacientiem jāiesaka nelietot Grippostad C ilgstoši vai lielās devās bez konsultācijas ar ārstu.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Smagi nieru darbības traucējumi.
* Smagi aknu darbības traucējumi (*Child Pugh* > 9).
* Bērni, kuri jaunāki par 12 gadiem.
* Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
* Mātes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Grippostad C ar īpašu piesardzību jālieto pacientiem ar:

* nieru darbības traucējumiem;
* aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* < 9);
* Žilbēra sindromu;
* oksalāta urolitiāzi;
* dzelzs trūkuma izraisītām slimībām (talasēmija, hemohromatoze, sideroblastiska anēmija);
* hronisku alkoholismu (alkohola atkarību);
* piloroduodenālu obstrukciju un urīnpūšļa obstrukciju;
* šaura leņķa glaukomu;
* kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlām;
* hipertireozi;
* sirds aritmijām (tahikardijas un ekstrasistoļu pastiprināšanās risks);
* trauksmi (iespējama pasliktināšanās).

Ja novērojams stiprs drudzis, sekundāras infekcijas pazīmes vai arī stāvoklis pasliktinās, jāmeklē to cēlonis.

Paracetamolu saturošas zāles parasti jālieto tikai dažas dienas un tās nedrīkst lietot lielākā devā bez ārsta vai zobārsta norādījumiem.

Ilgstoša lielu pretsāpju līdzekļu devu lietošana neatbilstoši to lietošanas mērķim var izraisīt galvassāpes, ko nedrīkst ārstēt, palielinot šo zāļu devu.

*Brīdinājumi*

Paracetamols

Līdzīgi visām paracetamolu saturošām zālēm, ieteicamo devu pārsniegšanas gadījumā iespējami nopietni aknu bojājumi. Šajos gadījumos nepieciešama tūlītēja ārstēšana.

Lai izvairītos no pārdozēšanas riska, jāpārliecinās, ka visu vienlaicīgi lietoto paracetamolu saturošo zāļu deva nepārsniedz maksimālo paracetamola dienas devu (pacientiem ar ķermeņa masu lielāku par 43 kg: 4000 mg paracetamola).

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis* - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutationa deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Askorbīnskābe

Atsevišķos gadījumos pacientiem ar iedzimto glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes nepietiekamību ir novērota smaga hemolītiska anēmija pēc lielu askorbīnskābes devu (4 g dienā) lietošanas.

Pacientiem ar noslieci uz nierakmeņu veidošanos, lielu askorbīnskābes devu lietošanas gadījumā, pastāv kalcija oksalātu akmeņu veidošanās risks.

Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot Grippostad C.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Zināma šāda mijiedarbība ar katru no Grippostad C sastāvdaļām.

Paracetamols

* Vienlaicīga zāļu, kas kavē kuņģa iztukšošanos, piemēram, propantelīna, lietošana var palēnināt uzsūkšanos un tādējādi aizkavēt paracetamola iedarbības sākumu.
* Vienlaicīga zāļu, kas veicina kuņģa iztukšošanos, piemēram, metoklopramīda, lietošana var paātrināt uzsūkšanos un tādējādi paātrināt paracetamola iedarbības sākumu.
* Vienlaicīga AZT (zidovudīna) lietošana palielina neitropēnijas risku. Šā iemesla dēļ Grippostad C drīkst lietot vienlaicīgi ar AZT tikai ievērojot īpašu piesardzību.
* Probenecīda lietošana kavē paracetamola saistīšanos ar glikurīnskābi un tādējādi samazina paracetamola klīrensu apmēram 2 reizes. Vienlaicīgas probenecīda lietošanas gadījumā jāsamazina paracetamola deva.
* Salicilāti var pagarināt paracetamola eliminācijas pusperiodu.
* Īpaša piesardzība nepieciešama gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas izraisa enzīmu indukciju, kā arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas potenciāli hepatotoksiskas vielas (skatīt 4.9. apakšpunktu).
* Ilgstoša paracetamola lietošana vairāku nedēļu garumā var pastiprināt antikoagulantu iedarbību. Īslaicīga paracetamola lietošana neizraisa būtisku ietekmi.
* Holestiramīns samazina paracetamola uzsūkšanos.
* Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hlorfenamīna maleāts

* Vienlaicīga hlorfenamīna maleāta lietošana ar zālēm, kas nomāc centrālo nervu sistēmu (piemēram, MAO inhibitori, tricikliskie antidepresanti), vai alkoholu, pastiprina sedatīvo iedarbību.

Kofeīns

* Kofeīns var pavājināt dažu vielu, piemēram, barbiturātu, antihistamīnu, u.c., sedatīvo iedarbību.
* Kofeīns sinerģiski iedarbojas uz simpatomimētisko, tiroksīna, u.c. līdzekļu izraisīto tahikardisko iedarbību.
* Vienlaicīgas teofilīna lietošanas gadījumā samazinās teofilīna eliminācija.
* Kofeīns pastiprina efedrīna tipa vielu papildinošo iedarbību.
* Vienlaicīga kofeīna un vielu, ar plašu darbības spektru (piemēram, benzodiazepīnu), lietošana, katram pacientam individuāli var izraisīt savādāku un neparedzamu mijiedarbību.
* Perorālie kontracepcijas līdzekļi, cimetidīns un disulfirams kavē kofeīna sadalīšanos aknās, savukārt barbiturāti un nikotīns veicina to.
* Vienlaicīga hinolona karboksilskābes tipa girāzes inhibitoru lietošana var samazināt kofeīna un tā metabolīta paraksantīna izdalīšanos.

Askorbīnskābe

* Līdz šim nav zināma mijiedarbība.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Grippostad C lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, jo epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka hlorfenamīna maleāts palielina CNS blakusparādību, galvaskausa patoloģiju un audzēju risku bērnībā. Viena pētījuma rezultāti liecina arī par palielinātu retrolentas fibroplāzijas risku priekšlaicīgi dzimušajiem bērniem, ja māte pēdējo divu nedēļu laikā pirms dzemdībām ir lietojusi antihistamīna līdzekļus.

Barošana ar krūti

Tā kā nav zināms vai hlorfenamīna maleāts izdalās ar mātes pienu, Grippostad C lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Lietojot noteiktajās devās, šīs zāles var ietekmēt uzmanību, kā rezultātā var būt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. It īpaši tas attiecas uz šo zāļu lietošanu vienlaicīgi ar alkoholu.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Šajā apakšpunktā blakusparādības ir definētas sekojoši: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: izmaiņas asinsainā, piemēram, leikopēnija, neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija, trombocitopēniska purpura, pancitopēnija, aplastiska anēmija un lielu devu lietošanas gadījumā iespējama neliela methemoglobīna veidošanās.

Imūnās sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: aktīvā viela paracetamols var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas (angioneirotisko tūsku, elpas trūkumu, svīšanu, sliktu dūšu, hipotensiju, kas var progresēt līdz asinsrites mazspējai un anafilaktiskam šokam).

*Nav zināmi*: īslaicīgas Grippostad C lietošanas gadījumā atsevišķos gadījumos novērotas bullozas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa – Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze/Laiela sindroms.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Ļoti reti*: palielināta apetīte.

Psihiskie traucējumi

*Ļoti reti*: psihotiskas reakcijas.

*Nav zināmi*: iekšējs nemiers, bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: diskinēzija.

*Nav zināmi*: sedācija, miegainums.

Acu bojājumi

*Ļoti reti*: glaukoma (slēgta kakta glaukoma), redzes traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

*Nav zināmi*: sirds aritmijas, piemēram, tahikardija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Ļoti reti*: paaugstinātas elpceļu jutības reakcijas, predisponētiem pacientiem paracetamols var izraisīt bronhospazmas (analgētiska astma).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži*: sausuma sajūta mutē.

*Ļoti reti*: kuņģa – zarnu trakta traucējumi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

*Reti*: paaugstināts aknu transamināžu līmenis.

*Ļoti reti*: ilgstoši lietojot lielas devas vai arī pārdozēšanas gadījumā iespējami aknu bojājumi.

Ādas un zemādas audu bojājumi

*Retāk*: alerģiskas reakcijas (eritematozas vai nātrene), ko, iespējams, pavada paaugstināta ķermeņa temperatūra (zāļu izraisīts drudzis) un gļotādas bojājumi.

Ļoti retos gadījumos ziņots par smagām ādas reakcijām.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: urinācijas traucējumi. Ilgstoši lietojot lielas devas iespējami nieru bojājumi.

Izmeklējumi

*Nav zināmi*: paracetamola lietošana var ietekmēt urīnskābes noteikšanu ar fosforvolframskābes metodi un glikozes līmeņa noteikšanu asinīs ar glikozes oksidāzes peroksidāzes metodi.

Pēc viena grama askorbīnskābes lietošanas, askorbīnskābes koncentrācija urīnā var palielināties līdz tādam līmenim, ka var būt traucēta dažādu klīniski – ķīmisko rādītāju (glikozes, urīnskābes, kreatinīna, neorganiskā fosfāta) noteikšana. Lietojot viena grama devas iespējamas kļūdaini negatīvas analīzes izmeklējot slēptas asinis izkārnījumos. Vispārīgi, ķīmiskās metodes, kam pamatā ir krāsu reakcijas var būt traucētas.

Hlorfenamīna maleāts var samazināt ādas alerģiju testu reakcijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas simptomi

Līdz šim nav zināmi pārdozēšanas gadījumi ar Grippostad C.

Grippostad C pārdozēšanas simptomi ir saistīti ar katras atsevišķās šo zāļu sastāvdaļas pārdozēšanas simptomiem.

Paracetamols

Gados vecākiem pacientiem, maziem bērniem, pacientiem ar aknu slimībām, hroniskiem alkoholiķiem, ilgstošas badošanās gadījumā vai vienlaicīgi lietojot zāles, kas izraisa enzīmu indukciju intoksikācijas risks ir īpaši liels. Šajos gadījumos pārdozēšana var izraisīt nāvi.

Simptomi parasti parādās 24 stundu laikā un tie ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, bālums un sāpes vēderā, kam seko subjektīvs pašsajūtas uzlabojums, lai gan vieglas sāpes vēderā saglabājas, kas liecina par aknu bojājumu.

Pārdozēšana ar apmēram 6 g paracetamola vai vairāk vienam pieaugušajam vai 140 mg/kg bērniem izraisa aknu šūnu nekrozi, kas var izraisīt pilnīgi neatgriezenisku nekrozi un vēlāk arī hepatocelulāru mazspēju, metabolisku acidozi un encefalopātiju. Tas savukārt var izraisīt komu, kā rezultātā iespējama arī nāve. Tajā pašā laikā novērta arī palielināta transamināžu (AlAT, AsAT), laktāta dehidrogenāzes un bilirubīna koncentrācija kombinācijā ar pagarinātu tromboplastīna laiku, kas var rasties 12 – 48 stundu laikā pēc lietošanas. Aknu bojājuma klīniskie simptomi kļūst pamanāmi pēc 2 dienām un tie sasniedz savu maksimumu 4 – 6 dienu laikā.

Iespējama akūta nieru mazspēja un nieru kanāliņu nekroze, arī tad, ja nav nopietnu aknu bojājumu. Citi ar aknām nesaistītie simptomi, kas novēroti pēc paracetamola pārdozēšanas ir sirdsdarbības traucējumi un pankreatīts.

Hlorfenamīna maleāts

Pārdozēšana var izraisīt antiholīnerģisko sindromu ar sejas pietvīkumu, ataksiju, satraukumu, halucinācijām, muskuļu trīci, krampjiem, paplašinātām acu zīlītēm, sausuma sajūtu mutē, aizcietējumu un neparasti stipru drudzi. Bez tam, iespējamas arī centrālās nervu sistēmas intoksikācijas pazīmes (halucinācijas, koordinācijas traucējumi, krampji). Beigu simptomi ir koma, elpošanas apstāšanās un kardiovaskulārs kolapss.

Kofeīns

Lietojot 1 g kofeīna vai vairāk īsā laika periodā iespējami pārdozēšanas simptomi: trīce, CNS simptomi, kardiovaskulāras reakcijas (tahikardija, miokarda bojājumi).

Askorbīnskābe

Par hemolīzes un nierakmeņu risku skatīt 4.4. apakšpunktu. Lietojot reizes devas, kas pārsniedz 3 g, retos gadījumos iespējama pārejoša osmotiska caureja, ko pavada neparasti simptomi no kuņģa puses. Lietojot 10 g tas novērojams gandrīz vienmēr.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, paracetamola kombinācijas, izņemot neiroleptiskos līdzekļus.

**ATĶ kods**: N02BE51

Paracetamols

Paracetamolam piemīt pretsāpju, pretdrudža un ļoti neliela pretiekaisuma iedarbība. Paracetamola darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Pierādīts, ka paracetamols būtiski nomāc cerebrālo prostaglandīnu sintēzi, turpretim perifēro prostaglandīnu sintēzi tas nomāc vāji. Bez tam, paracetamols nomāc endogeno pirogēnu iedarbību uz hipotalmisko temperatūras regulācijas centru.

Hlorfenamīna maleāts

Hlorfenamīna maleāts ir klasisks H1 antihistamīna līdzeklis, kas nomāc histamīna efektus, kas rodas imūno reakciju laikā. Saistībā ar gripai līdzīgu infekciju, tas ietver palielinātu kapilāru caurlaidību ap vēnām un gludās muskulatūras, galvenokārt bronhu muskuļu, savilkšanos. Deguna gļotādas tūskas samazināšana un izdalīto gļotu daudzuma samazināšana atjauno deguna elpošanas kapacitāti.

Kofeīns

Kofeīns ir ksantīna atvasinājums un tas pastiprina paracetamola pretsāpju iedarbību.

Askorbīnskābe

Askorbīnskābe ir būtiska viela cilvēka organismā. Askorbīnskābe un dehidroaskorbīnskābe, kas veidojas no askorbīnskābes organismā veido oskidāzes/reduktāzes sistēmu, kam ir būtiska fizioloģiska nozīme.

Askorbīnskābes oskidāzes/reduktāzes potenciāla dēļ tā darbojas kā kofaktors daudzām enzīmu sistēmām (kolagenizācija, kateholamīna sintēze, steroīdu, tirozīnu un svešķermeņu hidroksilācija organismā, karnitīna biosintēze, tetrahidrofolskābes atjaunošana, kā arī peptīdu, piemēram, ACTH un gastrīna, alfa amidācija.

Askorbīnskābes trūkums samazina organisma rezistenci, it īpaši hemotaksi, imūnsistēmas aktivitāti un interferona veidošanos. Līdz šim nav pilnīgi skaidras visas molekulārās bioloģiskas funkcijas.

Askorbīnskābes uzlabo dzelzs sālu uzsūkšanos samazinot dzelzs jonus un veidojot dzelzs savienojumus. Tā bloķē ķēdes reakciju, ko izraisa skābekļa radikāļi organisma šķidrumos. Antioksidatīvā iedarbība ir saistīta ciešu bioķīmisko mijiedarbību ar E vitamīnu, A vitamīnu un karotīniem. Līdz šim nav pilnībā pierādīta askorbīnskābes spēja samazināt iespējami kancerogēnu vielu daudzumu kuņģa – zarnu traktā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Paracetamols

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas paracetamols uzsūcas ātri un pilnībā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek novērota 30 – 60 minūšu laikā pēc lietošanas.

*Izplatīšanās*

Paracetamols ātri izplatās visos audos. Paracetamola koncentrācija asinīs, plazmā un siekalās ir salīdzināma. Paracetamols slikti saistās ar plazmas olbaltumvielām.

*Metabolisms*

Paracetamols tiek galvenokārt metabolizēts aknās glikurīnskābes un sērskābes konjugācijas rezultātā. Lietojot devas, kas lielākas par terapeitiskajām devām, sērskābes konjugācija ir piesātināta. Paracetamols tiek nedaudz metabolizēts ar katalizatora citohroma P450 (galvenokārt (CYP2E1) palīdzību un tā rezultātā veidojas metabolīts – N – acetil – p – benzohinoniamīns, ko parasti ātri detoksicē glutatjons un tas saistās ar cisteīnu un mekrapturīnskābi. Smagas pārdozēšanas gadījumā palielinās šī toksiskā metabolīta daudzums.

*Eliminācija*

Eliminācija galvenokārt notiek ar urīnu. 90% no absorbētā daudzuma izdalās caur nierēm 24 stundu laikā; mazāk kā 5% izdalās neizmainītā veidā. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas. Pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, pārdozēšanas gadījumā, kā arī jaundzimušajiem, eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Maksimālā iedarbība un iedarbības ilgums (4 – 6 stundas) ir savstarpēji saistīts ar koncentrāciju plazmā.

*Nieru mazspēja*

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) paracetamola un tā metabolītu eliminācija ir ilgāka.

*Gados vecāki pacienti*

Konjugācija nav traucēta.

Hlorfenamīna maleāts

*Uzsūkšanās*

Maksimālā hlorfenamīna koncentrācija asinīs tiek sasniegta 1 – 2 stundu laikā pēc lietošanas. Hlorfenamīna iedarbība ilgst 3 – 6 stundas.

*Izkliede*

Biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir 25 – 50%, ko nosaka plašs pirmā loka efekts, kas ir mazāks aknu mazspējas gadījumā. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 69 – 72%. Šķietamais izplatības tilpums ir relatīvi liels - 3 – 7 l/kg ķermeņa masas.

*Biotransformācija*

Sadalīšanas notiek galvenokārt aknās, hidroksilācijas un konjugācijas rezultātā, kā arī demetilācijas un N – un S – oksīdu veidošanās rezultātā.

*Eliminācija*

Hlorfenamīna maleāta plazmas eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir 15 – 36 stundas, bet bērniem tas ir 10 – 13 stundas. Nieru mazspējas gadījumā ir sagaidāms, ka metabolītu eliminācijas pusperiods būs ilgāks. Ar urīnu izdalās 0 – 34% devas (neizmainīta hlorfenamīna veidā) atbilstoši pH līmenim (sārmains līdz skābs). Ilgstošas lietošanas gadījumā iespējama akumulācija.

Kofeīns

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas kofeīns uzsūcas ātri un gandrīz pilnībā (t½ = 2 – 13 minūtes) un biopieejamība ir gandrīz pilnīga. Pēc 5 mg/kg lielas kofeīna devas lietošanas Cmax tika sasniegts 30 – 40 minūšu laikā.

*Izkliede*

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir mainīga (30 līdz 40%) un izplatības tilpums ir 0,52 – 1,06 l/kg. Kofeīns izplatās pa visu organismu un tas ātri šķērso asins – smadzeņu barjeru, placentu un tas izdalās ar mātes pienu.

*Eliminācija*

Plazmas eliminācijas pusperiods ir robežās starp 4,1 līdz 5,17 stundām, lai gan intra – un interindividuālas svārstības ir izraisījušas par 9 līdz 10 stundu ilgu eliminācijas pusperiodu.

Kofeīns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. 48 stundu laikā savāktajā urīna tika konstatēts 86% lietotās devas, no kuras ne vairāk kā 1,8% bija neizmainīts kofeīns. Galveni metabolīti ir 1 – metilurīnskābe (12 – 38 %), 1 – metilksantīns (8 – 19%) un 5 – acetilamino– 6 – amino – 3 metil – uracils (15 %). Izkārnījumos konstatēja tikai 2 – 5% no lietotās devas. Tika konstatēts, ka 1,7 dimetilurīnskābe ir galvenais metabolīts, kas sastāda 44% no kopējā daudzuma.

Askorbīnskābe

*Uzsūkšanās*

Atkarībā no koncentrācijas, askorbīnskābe uzsūcas zarnu proksimālajā daļā. Palielinoties reizes devai, biopieejamība samazinās līdz 60 – 75%, lietojot 1g, līdz aptuveni 40%, lietojot 3g un līdz pat 16%, lietojot 12g. Neabsorbēto daļu sašķeļ zarnu gļotāda, pārveidojot par CO2 un organiskajām skābēm.

*Eliminācija*

Šajos apstākļos 80% neizmainītas askorbīnskābes izdalās ar urīnu. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 2,9 stundas. Eliminācija caur nierēm notiek glomerulārās filtrācijas rezultātā, kam seko reabsorbcija proksimālajā vadā. Askorbīnskābes plazmas zemlīknes laukums veseliem pieaugušajiem ir 1,34 ± 0,21mg/dl (vīriešiem) un 1,46 ± 0,22mg/dl sievietēm.

Organismā uzkrātais daudzums pēc regulāras aptuveni 180mg/dienā lielu devu lietošanas ir 1,5g. Plaša akumulācija notiek hipofīzē, virsnieru dziedzerī, acs lēcā un leikocītos.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

*Akūta un hroniska toksicitāte*

Paracetamols

Akūtas, subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām un pelēm) novēroti kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumi, asins diskrāzija, aknu bojājumi un nieru parenhīma līdz pat nekrozei. Tiek uzskatīts, ka šo bojājumu cēlonis ir daļēji saistīts ar paracetamola darbības mehānismu (skatīt iepriekš) un daļēji arī ar tā biotransformāciju. Metabolīti, kas izraisa toksisku iedarbību, kā rezultātā novēro orgānu bojājumus ir dokumentēti arī cilvēkiem. Šā iemesla dēļ paracetamolu nedrīkst lietot ilgstoši un/vai lielās devās.

Lietojot 2,9 g un 3,9 g lielas dienas devas 1 gadu ilgi ir novēroti atgriezeniski hroniska hepatīta gadījumi. Dienas devas, kas izraisa nopietnus aknu bojājumus cilvēkiem, kuri nelieto alkoholu, ir apmēram 5,8 g un intoksikācijas simptomus var novērot 3 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas.

Hlorfenamīna maleāts

Pēc iekšķīgas hlorfenamīna maleāta lietošanas LD50 pelēm ir 162 mg/kg ķermeņa masas. Hroniskās toksicitātes pētījumi neliecina par šīs vielas specifisku iedarbību.

Kofeīns

Pētījumos ar dzīvniekiem, ilgstošas lietošanas gadījumā, lietojot terapeitiski nepamatotas lielas devas) kofeīns izraisa kuņģa – zarnu trakta čūlas, aknu un nieru bojājumus.

Askorbīnskābe

Īstermiņa un ilgtermiņa pētījumi ar žurkām neliecina par šīs vielas specifisku iedarbību.

*Mutagenitātes un tumorogenitātes potenciāls*

Paracetamols

Plašos pētījumos nav konstatēta būtisks genotoksicitātes risks attiecībā uz terapeitiskajām (t.i. netoksiskām) paracetamola devām. Ilgtermiņa pētījumi ar žurkām un pelēm neliecina par nozīmīgu tumorogēnu iedarbību nehepatotoksiskām paracetamola devām.

Hlorfenamīna maleāts

*In vitro* pētījumi ar hlorfenamīnu neliecina par mutagēnu potenciālu, kas būtu nozīmīgs klīniskajā praksē.

Ilgtermiņa pētījumi ar žurkām un pelēm neliecina par tumorogenitātes potenciālu.

Kofeīns

Līdzīgi citiem metilksantīniem, kofeīnam *in vitro* piemīt potenciāls sašķelt hromosomas. Zinātnisko pētījumu apkopojums par kofeīna metabolismu un mutagenitātes potenciālu liecina, ka *in vivo* nav sagaidāma mutagēna iedarbība. Ilgtermiņa pētījumi neliecina par kofeīna kancerogēno potenciālu.

Askorbīnskābe

Ilgtermiņa pētījumi ar pelēm neliecina par tumorogenitātes potenciālu.

Šūnu kultūras un dzīvnieku pētījumi neliecina par mutagēnu potenciālu terapeitisko devu robežās.

*Reproduktīvā toksicitāte*

Paracetamols

Paracetamols šķērso placentu. Pētījumi ar dzīvniekiem un pieredze ar cilvēkiem līdz šim brīdim neliecina par reproduktīvās funkcijas traucējumiem.

Hlorfenamīna maleāts

Hlorfenamīns nav pietiekami pētīts attiecībā uz toksicitātes risku, kas saistīts ar reproduktivitāti. Nav pieejami dati par auglību un ietekmi uz pēcdzemdību attīstību.

Kofeīns

Kofeīns šķērso placentu. Lietojot ļoti lielas kofeīna devas, dažādām dzīvnieku sugām (žurkām, pelēm, trušiem) tika novēroti pretrunīgi rezultāti attiecībā uz iedarbību, kas izraisa augļa bojājumus. Ievadot žurkām ļoti lielas kofeīna devas (vairāk kā 100 mg/kg ķermeņa masas) tika novērota embriotoksiska un fetotoksiska iedarbība, savukārt teratogēnu iedarbību nenovēroja. Terapeitiski nozīmīgas kofeīna devās vai dzerot kafiju, nav novērots palielināts risks attiecībā uz grūtniecības gaitu vai bērna attīstību.

Askorbīnskābe

Pētījumi ar divām dzīvnieku sugām (lietojot 150, 250, 500 un 1000 mg/kg ķermeņa masas lielas dienas devas) neliecina par fetotoksisku iedarbību. Askorbīnskābe izdalās mātes pienā un parastas difūzijas veidā šķērso placentu.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Želatīns

Gliceriltristearīns

Laktozes monohidrāts

Hinolīna dzeltenais (E104)

Eritrozīns (E127)

Titāna dioksīds (E171)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH alumīnija blisteri.

Iepakojumā 10, 20 vai 24 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2–18

61118 Bad Vilbel, Vācija

Tālr.: +49(0)6101 603-0

Fakss: +49(0)6101 603-259

www.stada.de

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

94-0336

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1994.gada 27.decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009.gada 5.oktobris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

03/2022