

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 06.05.2019 г.  
№ N021199

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Гриппостад®

#### Торговое название

Гриппостад®

#### Международное непатентованное название

Нет

#### Лекарственная форма

Капсулы

#### Состав

Одна капсула содержит

<i>активные вещества:</i>	парацетамол DC	208 мг
	(содержит 200 мг парацетамола и 8 мг желатина)	
	кислота аскорбиновая FC	160 мг
	(содержит 150 мг кислоты аскорбиновой и 10 мг глицерола тристеарата)	
	кофеин	25 мг
	хлорфенамина малеат	2.5 мг,

*вспомогательное вещество* – лактозы моногидрат,

*состав оболочки капсулы:* желатин, желтый хинолиновый (E 104), вода очищенная, краситель желтый «солнечный закат» (E 110), титана диоксид (E 171).

#### Описание

Твердые желатиновые капсулы размером 1, с белым непрозрачным корпусом и желтой непрозрачной крышкой. Содержимое – порошок от белого до желтоватого цвета

#### Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Анальгетики. Другие анальгетики и антипиретики. Анилиды. Парацетамол в комбинации с психолептиками

Код АТХ N02BE71

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

#### *Парацетамол*

После приёма внутрь парацетамол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик плазменной концентрации достигается через 30-60 минут после приёма.

Парацетамол быстро распределяется во всех тканях организма. Показатели концентрации парацетамола в крови, плазме крови и слюне сравнимы между собой. Связывание с белками плазмы крови низкое.

Метаболизм парацетамола, в основном, осуществляется в печени путём конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. При приёме доз, превышающих терапевтические, происходит быстрое насыщение реакции конъюгации. Частично метаболизм парацетамола осуществляется при участии системы цитохрома P450 (главным образом CYP2E1), что ведет к образованию метаболита N-ацетил-p-бензохинонимина, детоксикация которого осуществляется глутатионом, а также связыванием с цистеином и меркаптуровой кислотой. В случае выраженной интоксикации количество токсичных метаболитов возрастает.

Выведение парацетамола происходит, главным образом, с мочой. 90 % всосавшегося количества выводится в течение 24 часов в основном в виде глюкуронидов (60-80 %) и связанного сульфата (20-30 %) через почки. Менее 5 % выводится в неизменённом виде. Период полувыведения составляет около 2 часов. У пациентов с нарушениями функции печени и почек, а также при передозировке и у новорожденных период полувыведения удлиняется. Максимальный эффект и средняя продолжительность действия (4-6 часов) приблизительно коррелирует с уровнем плазменной концентрации.

Выведение парацетамола и его метаболита замедляется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин). У пациентов пожилого возраста способность к связыванию парацетамола сохраняется.

#### *Кофеин*

После приёма внутрь кофеин быстро и почти полностью всасывается ( $t_{1/2}$  = 2-13 минут) и его биодоступность примерно равна абсолютной. После приёма 5 мг/кг  $C_{max}$  достигается в течение 30-40 минут. Связывание с белками плазмы крови варьирует от 30 до 40 %, а объём распределения составляет 0,52 – 1,06 л/кг. Кофеин распределяется во все органы и ткани, быстро проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и выводится с грудным молоком.

Период полувыведения составляет от 4,1 до 5,7 часов, однако, в зависимости от индивидуальных колебаний, может повышаться до 9-10 часов.

Кофеин и его метаболиты выводятся, главным образом, через почки. В моче, собранной в течение 48 часов, обнаруживается 86 % от принятой дозы, из которых только 1,8 % выводятся в виде неизменённого кофеина. Основными метаболитами являются 1-метилмочевая кислота (12-38 %), метилксантин (8-19 %) и 5-ацетиламино-6-амино-3-метилурацил (15 %). 2-5 % от принятой дозы выводятся с калом. 44 % от общего количества метаболитов составляет 1,7-диметилмочевая кислота.

#### *Аскорбиновая кислота*

Аскорбиновая кислота абсорбируется из проксимальных отделов тонкого кишечника, степень абсорбции зависит от концентрации. При повышении разовой дозы биодоступность снижается до 60-75 % после приёма 1 г, примерно до 40 % – после приёма 3 г и до 16 % – после 12 г. Неабсорбированное количество разрушается в слизистой толстого кишечника до углекислого газа и органической кислоты.

У здоровых взрослых максимальный метаболизм 40-50 мг/сут достигается при плазменных концентрациях 0.8-1.0 мг/дл. Общий суточный метаболизм составляет примерно 1 мг/кг массы тела. После кратковременного приёма высоких доз уровень плазменной концентрации равный 4,2 мг/дл достигается спустя 3 часа.

80 % аскорбиновой кислоты выводится в неизменённом виде через почки. Среднее значение периода полувыведения составляет 2,9 часа. Выведение через почки осуществляется путём гломерулярной фильтрации и последующего обратного всасывания в проксимальных канальцах. Верхняя граница концентраций аскорбиновой кислоты/дл в плазме здоровых взрослых составляет у мужчин  $1.34 \pm 0.21$  мг и у женщин  $1.46 \pm 0.22$  мг. Депо аскорбиновой кислоты в организме после регулярного применения около 180 мг/сут составляет 1.5 г. Аккумулируется в гипофизе, надпочечниках, хрусталике глаза и лейкоцитах.

#### *Хлорфенамина малеат*

Пик плазменной концентрации хлорфенамина достигается через 1-2 часа после приёма. Продолжительность действия составляет 3-6 часов. Метаболизм осуществляется, главным образом, в печени путём гидроксирования и конъюгации, а также деметилирования и образования N- и S-оксидов.

Биодоступность при приёме внутрь составляет 25-50 % вследствие выраженного эффекта первого прохождения, который снижается при недостаточности функции печени. Связывание с белками плазмы крови – 69-72 %. Объём распределения 3-7 л/кг массы тела. Период полувыведения у взрослых составляет 15-36 часов, а у детей – 10-13 часов. У пациентов с почечной недостаточностью следует ожидать удлинения периода полувыведения метаболитов. В зависимости от уровня рН (кислая или щелочная среда) 0-34 % от принятой дозы выводится с мочой в виде неизменённого хлорфенамина малеата. При длительном применении возможно аккумулярование.

#### **Фармакодинамика**

Комбинированный препарат для устранения симптомов простудных заболеваний. Оказывает анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты, а также спазмолитическое, бронхолитическое, противоаллергическое и общетонизирующее действие.

#### *Парацетамол*

Парацетамол оказывает анальгетический, жаропонижающий и слабый противовоспалительный эффекты. Механизм действия парацетамола до конца не выяснен. Доказанным является значительное подавление центрального биосинтеза простагландинов, в то время как периферический биосинтез ингибируется незначительно. Также парацетамол подавляет действие эндогенных пирогенов в центре терморегуляции гипоталамуса.

#### *Аскорбиновая кислота*

Аскорбиновая кислота и её метаболит дегидроаскорбиновая кислота участвуют в регулировании окислительно-восстановительных процессов. Аскорбиновая кислота выступает в качестве ко-фактора многих ферментных систем (образование коллагена, синтез катехоламина, гидроксирование стероидов, тирозина и инородных веществ, биосинтез карнитина, регенерация тетрагидрофолиевой кислоты, а также альфа-аминирование белков, например, АКТГ и гастрин).

Дефицит аскорбиновой кислоты снижает устойчивость организма, особенно хемотаксис, активацию системы комплемента и продукцию интерферона. До настоящего времени не все молекулярно-биологические функции установлены.

Аскорбиновая кислота усиливает абсорбцию солей железа и формирование хелатов железа. Она блокирует цепные реакции с участием свободных радикалов. Антиоксидантная функция аскорбиновой кислоты тесно взаимосвязана с действиями витамина Е, витамина А и каротиноидов. Тот факт, что аскорбиновая кислота способствует обезвреживанию потенциальных экзогенных канцерогенов в желудочно-кишечном тракте, не является полностью доказанным.

#### *Кофеин*

Кофеин является ксантиновым производным, усиливающим анальгетическое действие парацетамола.

#### *Хлорфенамина малеат*

Хлорфенамина малеат является классическим блокатором H<sub>1</sub>-рецепторов, который подавляет действие гистамина и, возникающие вследствие этого, иммунные реакции. При гриппоподобных состояниях это выражается в повышении проницаемости капилляров и сокращении гладкой мускулатуры, в частности гладкой мускулатуры бронхов. Хлорфенамина малеат препятствует развитию таких реакций. Снятие отека слизистой оболочки носа и уменьшение секреции способствует восстановлению носового дыхания.

### **Показания к применению**

- лихорадочный синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающийся головной болью, миалгией, артралгией, заложенностью носа и сухим кашлем

### **Способ применения и дозы**

Взрослым Гриппостад<sup>®</sup> назначают по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 капсул.

У пациентов с нарушениями функции печени или почек, а также с синдромом Жильбера необходимо снизить дозу препарата или увеличить интервал между приёмами.

Капсулы принимают, запивая их достаточным количеством жидкости.

Гриппостад<sup>®</sup> не должен применяться в течение длительного времени или в высоких дозах без консультации с врачом.

### **Побочные действия**

*Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )*

- сухость во рту

*Нечасто ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ )*

- кожные аллергические реакции (эритематозные или уртикарные высыпания)
- повышение температуры тела (лекарственная лихорадка)
- поражения слизистых оболочек

*Редко ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ )*

- повышение уровня печёночных трансаминаз

*Очень редко ( $< 1/10000$ )*

- изменения картины крови: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, апластическая анемия, при приёме препарата в больших дозах – метгемоглобинемия
- дискинезия (двигательные расстройства)
- развитие глаукомы (закрытоугольная глаукома), нарушения зрения
- гиперчувствительность дыхательных путей, бронхоспазм (анальгетическая астма) у предрасположенных пациентов
- реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, эпигастральная боль
- нарушения мочеиспускания, повреждение почек (после длительного применения в высоких дозах)
- повышение аппетита
- тяжёлые реакции гиперчувствительности на парацетамол, такие как сосудистый отёк, одышка, повышенное потоотделение, тошнота, падение артериального давления вплоть до нарушений циркуляции и анафилактического шока
- психотические реакции

*Частота неизвестна*

- приём парацетамола может влиять на результаты определения мочевой кислоты в крови с помощью фосфорно-вольфрамовой кислоты и определение уровня глюкозы в крови методом глюкозо-оксидазы-пероксидазы
- после приёма аскорбиновой кислоты в дозе 1 г концентрация аскорбиновой кислоты в моче может повыситься таким образом, что будет затруднена оценка различных клинико-химических параметров (глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и неорганических фосфатов), а также может быть получен недостоверный отрицательный результат при анализе на обнаружение крови в кале. В целом, после приёма аскорбиновой кислоты, может быть затруднена оценка результатов химических методов, основанных на цветной реакции;
- хлорфенамина малеат может влиять на результаты кожных тестов на аллергены
- нарушения сердечного ритма (тахикардия)
- седативное действие, сонливость
- в отдельных случаях наблюдалась временная взаимосвязь между приёмом препарата и развитием буллёзных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- тяжёлые нарушения функции почек
- тяжёлые нарушения функции печени (Child-Pugh > 9)
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, мальабсорбция глюкозы и галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

- совместное применение с лекарственными средствами, замедляющими опорожнение желудка, такими как пропантелин, может снижать абсорбцию и, соответственно, замедлять действие парацетамола
- одновременное применение с препаратами, ускоряющими опорожнение желудка, например, с метоклопрамидом, может ускорить действие препарата и усилить токсичность парацетамола
- совместное применение с зидовудином повышает риск развития нейтропении. Одновременное применение с зидовудином возможно только после консультации с врачом
- пробенецид подавляет связывание парацетамола с глюкуроновой кислотой и тем самым ведет к снижению клиренса парацетамола. При одновременном применении с пробенецидом необходимо уменьшить дозу препарата

- салициламиды могут вызвать удлинение периода полувыведения препарата
- необходимо соблюдать осторожность при одновременном приёме с лекарственными препаратами, приводящими к индукции ферментов печени, т.к. возрастает риск токсического воздействия на печень
- следует соблюдать осторожность в случае продолжительного использования Гриппостада® (в течение нескольких недель) и одновременного использования антикоагулянтов, т.к. возможно усиление действия последних
- одновременное применение с холестирамином может привести к ослаблению действия Гриппостада®, что обусловлено снижением абсорбции парацетамола
- одновременное применение Гриппостада® с препаратами, подавляющими функцию ЦНС или с алкоголем, усиливает седативный эффект последних
- Гриппостад® может ослабить седативный эффект различных веществ, таких как, барбитураты, антигистамины и др.
- одновременный приём с симпатомиметиками и тироксином может привести к усилению тахикардического эффекта последних
- при одновременном использовании с теофиллином выведение последнего может замедляться
- комбинация кофеина и веществ с широким спектром действия (например, бензодиазепины) индивидуально может вызывать различные и непредсказуемые взаимодействия
- оральные контрацептивы, циметидин и дисульфирам снижают, а барбитураты и никотин – усиливают разрушение кофеина в печени
- совместное применение с ингибиторами гиразы хинолон-карбонового типа может снижать выведение компонентов препарата

### **Особые указания**

Гриппостад® должен применяться с особой осторожностью или только после консультации с врачом при следующих состояниях:

- нарушения функции почек
- нарушения функции печени (Child-Pugh < 9)
- синдром Жильбера
- оксалатный уролитиаз
- болезни накопления железа (талассемия, гемохроматоз, серповидноклеточная анемия)
- хроническое злоупотребление алкоголем
- пилородуоденальная обструкция и обструкция желчного пузыря
- закрытоугольная глаукома
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- гипертиреозидизм
- нарушения ритма сердца (риск усиления тахикардии и экстрасистол)
- тревожные состояния (риск усиления проявлений).

При высокой температуре, признаках развития вторичных инфекций, усилении симптоматики или дальнейшем ухудшении состояния необходимо проконсультироваться с врачом.

Парацетамол содержащие лекарственные средства не должны применяться в течение длительного времени или в дозе, превышающей рекомендованную.

Длительное применение высоких доз болеутоляющих средств может приводить к развитию головной боли, которую нельзя лечить повышением дозы препарата.

Также, как и все парацетамолсодержащие лекарственные средства, приём Гриппостада® в дозах, превышающих рекомендованные, может привести к поражению печени. В этом случае необходимо немедленно прекратить приём препарата.

С целью профилактики передозировки препарата необходимо помнить, что нельзя превышать максимальную суточную дозу.

В отдельных случаях у пациентов с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы после приёма больших доз аскорбиновой кислоты (4 г в сутки) имели место случаи развития тяжёлой гемолитической анемии. В связи с этим нельзя превышать рекомендованную дозу.

У пациентов, склонных к камнеобразованию, вследствие приёма больших доз аскорбиновой кислоты возрастает риск образования кальцийоксалатных камней.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Даже при надлежащем применении препарата скорость реакций может изменяться до такой степени, что ухудшается способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. В особой мере это касается применения препарата в сочетании с алкоголем.

## **Передозировка**

*Симптомы:* в течение 24 часов появляются бледность кожных покровов, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, с последующим субъективным улучшением состояния, несмотря на сохранение умеренной боли в животе, как показателя поражения печени; повышение активности «печёночных» трансаминаз, лактат дегидрогеназы и билирубина, в комбинации с увеличенным тромбопластиновым временем (через 12-48 часов после приёма); развернутая клиническая картина поражения печени проявляется через 2 дня и достигает пика через 4-6 дней. Передозировка в дозе около 6 г парацетамола и более при однократном приеме приводит к некрозу клеток печени, который может привести к тотальному необратимому некрозу и, позднее, к гепатоцеллюлярной недостаточности, метаболическому ацидозу и энцефалопатии, с последующими комой и смертельным исходом. При передозировке парацетамола может развиваться острая почечная недостаточность и некроз почечных канальцев, даже при



отсутствии серьезных повреждений печени, а также нарушения со стороны миокарда и панкреатит. Передозировка препарата может привести к развитию антихолинергического синдрома, проявляющегося жаром лица, атаксией, беспокойством, галлюцинациями, мышечным тремором, судорогами, расширением зрачков, сухостью во рту, запорами и повышением температуры. В дальнейшем могут наблюдаться симптомы со стороны ЦНС (галлюцинации, нарушения координации или судороги). Финальными симптомами являются кома, остановка дыхания и сердечнососудистый коллапс. При приеме 1 г кофеина и более в течение короткого периода времени могут развиваться тремор, реакции со стороны ЦНС, сердечнососудистой системы (тахикардия, поражения миокарда). После приема более чем 4 г аскорбиновой кислоты может развиваться транзиторная осмотическая диарея, сопровождаемая желудочно-кишечной симптоматикой, которая развивается всегда при приеме более 10 г.

*Лечение:* симптоматическое. В случае если клиническая картина указывает на интоксикацию парацетамолом, проводят введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона - метионина через 8-9 ч после передозировки и N-ацетилцистеина - через 12 ч. Необходимость дальнейшего введения метионина и N-ацетилцистеина определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

Без рецепта

#### **Производитель / Упаковщик**

ШТАДА Арцнаймиттель АГ

Штадаштрассе 2 - 18

D-61118 Бад Вилбель, Германия

Телефон: + 49 6101 603-0  
Телефакс: + 49 6101 603-259  
Веб сайт: <http://www.stada.de>

**Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения**  
ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия

*Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «ДО «Нижфарм-Казахстан»  
050011, Республика Казахстан,  
г. Алматы, проспект Сүйінбай, д. 258В  
тел.: (727) 2222-100  
факс: (727) 398-64-95  
e-mail: [almaty@stada.kz](mailto:almaty@stada.kz)

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
06.05.2019 ж.  
№ N021199 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Гриппостад®**

**Саудалық атауы**  
Гриппостад®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Жоқ

**Дәрілік түрі**  
Капсулалар

**Құрамы**

Бір капсуланың құрамында

<i>белсенді заттар:</i> парацетамол DC	208 мг
(құрамында 200 мг парацетамол және 8 мг желатин бар)	
аскорбин қышқылы FC	160 мг
(құрамында 150 мг аскорбин қышқылы және 10 мг глицерол тристеараты бар)	
кофеин	25 мг
хлорфенамин малеаты	2.5 мг,

*қосымша зат* – лактоза моногидраты,

*капсула қабығының құрамы:* желатин, хинолинді сары (E 104), тазартылған су, «күн батар түстес» сары бояғыш (E 110), титанның қостотығы (E 171).

**Сипаттамасы**

Мөлдір емес ақ корпусы және мөлдір емес сары қақпағы бар, өлшемі 1, қатты желатинді капсулалар. Капсуланың ішіндегісі – ақтан сарғыш түске дейінгі ұнтақ

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйке жүйесі. Анальгетиктер. Басқа анальгетиктер және антипиретиктер. Анилиндтер. Парацетамол психолептиктермен біріктірілімде

АТХ коды N02BE71

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Парацетамол*

Ішке қабылдағаннан кейін парацетамол асқазан-ішек жолынан жылдам және толық сіңеді. Плазмалық концентрациясының жоғары шегіне қабылдағаннан кейін 30-60 минуттан соң жетеді.

Парацетамол организмнің бүкіл тіндерінде тез таралады. Қандағы, қан плазмасындағы және сілекейдегі парацетамол концентрациясының көрсеткіштері өзара салыстырмалы. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы төмен.

Парацетамол метаболизмі, негізінен, бауырда глюкурон және күкірт қышқылдарымен конъюгациялану жолымен жүзеге асады. Емдік дозаларынан асырып қабылдаған кезде, конъюгациялану реакциясының қанығуы тез болады. Ішінара парацетамол метаболизмі P450 цитохромы жүйесінің (ең алдымен CYP2E1) қатысуымен атқарылады, бұл N-ацетил-р-бензохинонимин метаболитінің түзілуіне апарады, оның уытсыздануы глутатион арқылы, сондай-ақ цистеинмен және меркаптур қышқылымен байланысу арқылы жүзеге асады. Айқын уыттанған жағдайда уытты метаболиттерінің саны өседі.

Парацетамол, ең алдымен, несеппен шығарылады. Сіңген мөлшерінің 90 %-ы 24 сағат ішінде негізінен глюкуронидтер (60-80 %) және байланысқан сульфат (20-30 %) түрінде бүйрек арқылы шығарылады. 5%-дан азы өзгермеген күйде шығарылады. Жартылай шығарылу кезеңі 2 сағатқа жуықты құрайды. Бауыр және бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде, сондай-ақ артық дозаланған кезде және жаңа туған нәрестелерде жартылай шығарылу кезеңі ұзарады. Ең жоғары әсері және орташа әсер ету ұзақтығы (4-6 сағат) плазмалық концентрация деңгейімен өзара байланысты болады.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі < 10 мл/мин) пациенттерде парацетамол мен оның метаболитінің шығарылуы баяулайды. Егде жастағы пациенттерде парацетамолмен байланысуға қабілеттілік сақталады.

#### *Кофеин*

Ішке қабылдағаннан кейін кофеин жылдам және толық дерлік ( $t_{1/2}$  = 2-13 минут) сіңеді және оның биожетімділігі шамамен абсолюттілікке тең. 5 мг/кг қабылдағаннан кейін  $C_{max}$  мәніне 30-40 минут ішінде жетеді. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 30-дан 40 %-ға дейін ауытқиды, ал таралу көлемі 0,52-1,06 л/кг құрайды. Кофеин бүкіл ағзалар мен тіндерге таралады, гематэнцефалдық және плацентарлық бөгеттер арқылы тез өтеді және емшек сүтімен шығарылады.

Жартылай шығарылу кезеңі 4,1-ден 5,7 сағатқа дейін құрайды, дегенмен, жекеше ауытқуларына қарай, 9-10 сағатқа дейін ұзаруы мүмкін.

Кофеин және оның метаболиттері, ең алдымен, бүйрек арқылы шығарылады. 48 сағат ішінде жиналған несепте қабылданған дозаның 86 % анықталған, олардың 1,8 %-ы ғана өзгермеген кофеин түрінде шығарылады. Негізгі метаболиттері 1-метилнесеп қышқылы (12-38 %), метилксантин (8-19 %) және 5-ацетиламин-6-амин-3-метилурацил (15 %) болып табылады. Қабылданған дозаның 2-5 %-ы нәжіспен шығарылады. Метаболиттердің жалпы санының 44 %-ы 1,7-диметилнесеп қышқылын құрайды.

#### *Аскорбин қышқылы*

Аскорбин қышқылы аш ішектің проксимальді бөліктерінен сіңіріледі, сіңірілу дәрежесі концентрациясына байланысты. Бір реттік дозасын арттырған кезде биожетімділігі 1 г қабылдағаннан кейін 60-75 %-ға дейін, 3 г қабылдағаннан кейін шамамен 40 %-ға дейін және 12 г қабылдағаннан кейін 16 %-ға дейін төмендейді. Сіңірілмеген мөлшері тоқ ішек шырышында көмірқышқыл газына және органикалық қышқылға дейін ыдырайды.

Дені сау ересектерде ең жоғары тәулігіне 40-50 мг метаболизм 0.8-1.0 мг/дл плазмалық концентрация кезінде жетеді. Жалпы тәуліктік метаболизмі дене салмағына шамамен 1 мг/кг құрайды. Жоғары дозаларын қысқа мерзімде қабылдағаннан кейін плазмалық концентрациясының 4,2 мг/дл-ге тең деңгейіне 3 сағат өткен соң жетеді.

Аскорбин қышқылының 80 %-ы бүйрек арқылы өзгермеген күйде шығарылады. Жартылай шығарылу кезеңінің орташа мәні 2,9 сағат құрайды. Бүйрек арқылы шығарылуы гломерулярлық сүзілу және әріқарай проксимальді өзекшелерде кері сінуі арқылы жүзеге асады. Дені сау ересектер плазмасында аскорбин қышқылы/дл концентрациясының жоғарғы шегі еркектерде  $1.34 \pm 0.21$  мг және әйелдерде  $1.46 \pm 0.22$  мг құрайды. Тәулігіне 180 мг жуық ұдайы қолданудан кейін организмде аскорбин қышқылы депосы 1.5 г құрайды. Гипофизде, бүйрек үсті бездерінде, көз бұршағында және лейкоциттерде жинақталады.

#### *Хлорфенамин малеаты*

Хлорфенамин плазмалық концентрациясының жоғары шегіне қабылдағаннан кейін 1-2 сағаттан соң жетеді. Әсер ету ұзақтығы 3-6 сағат құрайды. Метаболизмі, ең алдымен, гидроксилдену және конъюгациялану, сондай-ақ деметилдену арқылы және N- және S-тотықтарының түзілуімен жүзеге асады.

Ішке қабылдаған кездегі биожетімділігі алғашқы өтуінің айқын әсері нәтижесінде 25-50 % құрайды, ол бауыр функциясының жеткіліксіздігі тұсында төмендейді. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы – 69-72 %. Таралу көлемі – дене салмағына 3-7 л/кг. Жартылай шығарылу кезеңі ересектерде 15-36 сағат, ал балаларда – 10-13 сағат құрайды. Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде метаболиттерінің жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруын күтуге болады. рН деңгейіне қарай (қышқылды немесе сілтілі орта) қабылданған дозаның 0-34 %-ы несеппен өзгермеген

хлорфенамин малеаты түрінде шығарылады. Ұзақ қолданған кезде жинақталуы мүмкін.

### ***Фармакодинамикасы***

Суық тию ауруларының белгілерін жою үшін біріктірілген препарат. Ауыруды басатын, қызу түсіретін және қабынуға қарсы, сондай-ақ спазмолитикалық, бронхолитикалық, аллергияға қарсы және жалпы сергітетін әсер көрсетеді.

### ***Парацетамол***

Парацетамол ауыруды басатын, ыстық түсіретін және әлсіз қабынуға қарсы әсерлерін көрсетеді. Парацетамолдың әсер ету механизмі соңына дейін анықталмаған. Простагландиндердің орталық биосинтезінің едәуір бәсеңдеуі дәлелденген болып саналады, дәл сол уақытта шеткергі биосинтезі мардымсыз тежеледі. Сонымен қатар, парацетамол гипоталамустың жылу реттеу орталығындағы эндогенді пирогендер әсерін бәсеңдетеді.

### ***Аскорбин қышқылы***

Аскорбин қышқылы және оның метаболиті - дегидроаскорбин қышқылы тотығу-тотықсыздану үдерістерін ретке келтіруге қатысады. Аскорбин қышқылы көптеген ферментті жүйелер ко-факторы ретінде көрінеді (коллагеннің түзілуі, катехоламин синтезі, стероидтар, тирозин және бөгде заттар гидроксилденуі, карнитин биосинтезі, тетрагидрофолий қышқылының регенерациясы, сондай-ақ ақуыздардың альфа-аминделуі, мысалы АКТГ және гастрин).

Аскорбин қышқылы тапшылығы организмнің төзімділігін, әсіресе хемотаксисті, комплимент жүйесі белсенділігін және интерферон өнімдерін төмендетеді. Осы уақытқа дейін барлық молекулярлық-биологиялық функциялары белгіленген жоқ.

Аскорбин қышқылы темір тұздарының сіңірілуін және темір хелаттарының түзілуін күшейтеді. Ол бос радикалдардың қатысуымен тізбекті реакцияларды бөгейді. Аскорбин қышқылының антиоксидантты функциясы Е дәрумені, А дәрумені және каротиноидтер әсерлерімен өзара тығыз байланысты. Аскорбин қышқылы асқазан-ішек жолындағы әлеуетті экзогенді канцерогендердің залалсыздануына ықпал етеді деген дәйек толық дәлелденбеген.

### ***Кофеин***

Кофеин парацетамолдың ауыруды басатын әсерін күшейтедін ксантин туындысы болып табылады.

### ***Хлорфенамин малеаты***

Хлорфенамин малеаты  $H_1$ -рецепторларының классикалық блокаторы болып табылады, ол гистаминнің әсерін және соның салдарынан туындайтын иммундық реакцияларды бәсеңдетеді. Тұмау тәрізді жай-күйлерде бұл капиллярлар өткізгіштігінің және тегіс бұлшықеттер, атап айтқанда, бронхтардың тегіс бұлшықеті жиырылуының жоғарылауымен көрініс береді. Хлорфенамин малеаты осындай реакциялардың пайда болуына кедергі келтіреді. Мұрынның шырышты қабығының ісінуін басу

және секрет бөлінісінің азаюы мұрынмен демалудың қалпына келуіне ықпал етеді.

### **Қолданылуы**

- бас ауыруымен, миалгиямен, артралгиямен, мұрынның бітелуімен және құрғақ жөтелмен қатар жүретін инфекциялы-қабыну аурулары кезіндегі қызба синдромында

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Гриппостад<sup>®</sup> ересектерге күніне 3 рет 2 капсуладан тағайындалады. Ең жоғары тәуліктік доза 10 капсуладан аспауы тиіс.

Бауыр немесе бүйрек функциясының бұзылуы, сондай-ақ Жильбер синдромы бар пациенттерде препарат дозасын азайту немесе қабылдаулар арасындағы аралықты ұзарту қажет.

Капсулалар жеткілікті сұйықтық мөлшерімен ішу арқылы қабылданады.

Гриппостад<sup>®</sup> ұзақ уақыт бойы немесе жоғары дозаларда дәрігер кеңесінсіз қолданылмауы тиіс.

### **Жағымсыз әсерлері**

*Жиі ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )*

- ауыздың құрғауы

*Жиі емес ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ )*

- терінің аллергиялық реакциялары (эритематозды немесе уртикарлы бөртпелер)
- дене температурасының көтерілуі (дәрілік қызба)
- шырышты қабықтардың зақымдануы

*Сирек ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ )*

- бауыр трансминазалары деңгейінің жоғарылауы

*Өте сирек ( $< 1/10000$ )*

- қан көрінісінің өзгерістері: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопениялық пурпура, панцитопения, апластикалық анемия, препаратты үлкен дозаларда қабылдағанда – метгемоглобинемия
- дискинезия (қозғалыс бұзылыстары)
- глаукоманың дамуы (жабық бұрышты глаукома), көрудің нашарлауы
- тыныс алу жолдарының аса жоғары сезімталдығы, бейімділігі бар пациенттердегі бронх түйілуі (анальгетикалық демікпе)
- асқазан-ішек жолы тарапынан болатын реакциялар: жүрек айну, құсу эпигастральді ауыру
- несеп шығарудың бұзылуы, бүйректің зақымдануы (жоғары дозада ұзақ қолданудан кейін)
- тәбеттің артуы
- тамыр ісінуі, ентігу, қатты терлеу, жүрек айну, артериялық қысымның қан айналымы бұзылуына және анафилаксиялық шокқа дейін төмендеп

кетуі сияқты парацетамолға аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары

- психоздық реакциялар

#### *Жиілігі белгісіз*

- парацетамол қабылдау фосфор-вольфрам қышқылының көмегімен қандағы несеп қышқылын анықтау және глюкоза-оксидаза-пероксидаза әдісімен қандағы глюкоза деңгейін анықтау нәтижелеріне ықпал етуі мүмкін
- аскорбин қышқылын 1 г дозада қабылдағаннан кейін несептегі аскорбин қышқылының концентрациясы әртүрлі клиникалық-химиялық параметрлерді (глюкоза, несеп қышқылы, креатинин және органикалық емес фосфаттар) бағалауды қиындататын сипатта көтеріледі, сондай-ақ нәжістегі қанды анықтауға жасалған талдау тұсында сенімсіз теріс нәтиже беруі мүмкін. Жалпы, аскорбин қышқылын қабылдағаннан кейін түсті реакцияларға негізделген химиялық әдістердің нәтижелеріне баға беру қиындай түседі;
- хлорфенамин малеаты аллергияларға жасалған тері тестілерінің нәтижелеріне әсер етуі мүмкін
- жүрек ырғағының бұзылуы (тахикардия)
- тыныштандыру әсері, ұйқышылдық
- жекелеген жағдайларда препарат қабылдау және Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы) сияқты буллезді тері реакцияларының дамуы арасында уақытша өзара байланыс бары байқалды

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препарат компоненттеріне аса жоғары сезімталдық
- бүйрек функциясының ауыр бұзылулары
- бауыр функциясының ауыр бұзылулары (Child-Pugh > 9)
- тұқым қуалаған галактоза көтере алмаушылық, Лапп лактаза тапшылығы, глюкоза және галактоза мальабсорбциясы
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге
- жүктілік және лактация кезеңі

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

- асқазанның босатылуын баяулататын пропантелин сияқты дәрілік заттармен бірге қолдану сіңірілуін төмендетуі, тиісінше, парацетамолдың әсерін баяулатуы мүмкін
- асқазанның босатылуын жеделдететін препараттармен, мысалы, метоклопрамидпен бір мезгілде қолдану препарат әсерін жылдамдатуы және парацетамолдың уыттылығын күшейтуі мүмкін
- зидовудинмен бірге қолдану нейтропенияның даму қаупін арттырады. Дәрігермен кеңескеннен кейін ғана зидовудинмен бір мезгілде қолдануға болады



- пробенецид парацетамолдың глюкурон қышқылымен байланысуын бәсеңдетіп, сол арқылы парацетамол клиренсінің төмендеуіне апарады. Пробенецидпен бір мезгілде қолданғанда препарат дозасын азайту керек
- салициламидтер препараттың жартылай шығарылу кезеңін ұзартуы мүмкін
- бауыр ферменттерінің индукциясына әкелетін дәрілік препараттармен бір мезгілде қабылдаған кезде сақтану қажет, өйткені бауырға уытты әсер ету қатері артады
- Гриппостад<sup>®</sup> ұзақ уақыт пайдаланылған жағдайда (бірнеше апта бойы) және антикоагулянттарды бір мезгілде пайдаланғанда сақтық таныту қажет, өйткені соңғыларының әсері күшеюі мүмкін
- холестираминмен бір мезгілде қолдану Гриппостад<sup>®</sup> әсерінің әлсіреуіне әкеледі, бұл парацетамол сіңірілуінің төмендеуінен болады
- Гриппостад<sup>®</sup> препаратын алкогольмен немесе ОЖЖ функциясын бәсеңдететін препараттармен бір мезгілде қолдану соңғыларының тыныштандыратын әсерін күшейтеді
- Гриппостад<sup>®</sup> барбитураттар, антигистаминдер және т.б. сияқты әр түрлі заттардың тыныштандырғыш әсерін әлсіретуі мүмкін
- тироксинмен және симпатомиметиктермен бір мезгілде қабылдау соңғыларының тахикардиялық әсерінің күшеюіне әкеледі
- теофиллинмен бір мезгілде пайдаланғанда соңғысының шығарылуы баяулауы ықтимал
- кофеин және әсер ету ауқымы кең заттардың біріктірілімі (мысалы, бензодиазепиндер) жекелей әр түрлі және болжамдалмаған өзара әрекеттесуді туындатуы мүмкін
- ішуге арналған контрацептивтер, циметидин және дисульфирам бауырда кофеиннің ыдырауын төмендетеді, ал барбитураттар және никотин күшейтеді
- хинолон-карбон типті гираза тежегіштерімен бірге қолдану препарат компоненттерінің шығарылуын төмендетуі мүмкін

### **Айрықша нұсқаулар**

Гриппостад<sup>®</sup> мынадай жай-күйлерде ерекше сақтықпен немесе тек дәрігермен кеңескеннен кейін қолданылуы тиіс:

- бүйрек функциясының бұзылуы
- бауыр функциясының бұзылуы (Child-Pugh < 9)
- Жильбер синдромы
- оксалатты уролитиаз
- темірдің жиналуынан болатын аурулар (талассемия, гемохроматоз, орақ тәрізді-жасушалы анемия)
- алкогольді шамадан тыс тұтынудың ұзаққа созылуы
- пилородуоденальді тарылу және өт қабының тарылуы
- жабық бұрышты глаукома
- асқазанның және 12 елі ішектің ойық жаралы ауруы

- гипертиреозидизм
- жүрек ырғағының бұзылуы (тахикардияның және экстрасистолалардың күшею қаупі)
- үрейлену жағдайы (көріністерінің күшею қаупі).

Жоғары температурада, салдарлы инфекциялардың даму белгілерінде, симптоматика күшейгенде немесе жай-күй одан әрі нашарлағанда дәрігермен кеңесу қажет.

Құрамында парацетамол бар дәрілік заттар ұзақ уақыт бойына немесе ұсынылған дозаларынан асырып қолданылмауы тиіс.

Ауыруды басатын дәрілердің жоғары дозаларын ұзақ уақыт қолдану препарат дозасын арттырумен емдеуге болмайтын бас ауыруының дамуына әкелуі мүмкін.

Сонымен қатар, құрамында парацетамол бар дәрілік заттардың бәрі сияқты, ұсынылғанынан асып кететін дозаларда Гриппостад® қабылдау бауырдың зақымдануына әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайда препарат қабылдауды дереу тоқтату қажет.

Препараттың артық дозалануының профилактикасы мақсатында ең жоғары тәуліктік дозасынан асыруға болмайтынын есте сақтау керек.

Жекелеген жағдайларда тұқым қуалайтын глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа тапшылығы бар пациенттерде аскорбин қышқылын үлкен дозаларда қабылдағаннан кейін (тәулігіне 4 г) ауыр гемолиттік анемияның даму жағдайлары орын алды. Осыған орай, ұсынылған дозасынан асыруға болмайды.

Тас түзілуіне бейім пациенттерде аскорбин қышқылын үлкен дозаларда қабылдау салдарынан кальцийоксалатты тастардың түзілу қаупі артады.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Тіпті препаратты тиісінше қолданғанның өзінде реакциялар шапшаңдығы көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілеті нашарлайтын дәрежеге дейін өзгеруі мүмкін. Әсіресе, бұл препаратты алкогольмен қосып қолдануға қатысты.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* 24 сағат ішінде тері жабындарының бозаруы, тәбеттің төмендеуі, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы, бауырдың зақымдану көрсеткіші ретінде іштің орташа ауыруының сақталуына қарамастан, жағдайдың кейіннен субъективті жақсаруы; «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің, лактат дегидрогеназаның мен билирубиннің жоғарылауы, тромбопластиндік уақыттың ұзаруымен біріктірілімде (қабылдағаннан кейін 12-48 сағаттан соң); бауыр зақымдануының клиникалық ауқымды көрінісі 2 күн өткен соң білінеді және шегіне 4-6 күннен кейін жетеді. Бір реттік қабылдау кезінде парацетамолдың 6 г жуық және одан артық дозада артық дозалануы бауыр жасушалары некрозына әкеледі, бұл тұтастай қайтымсыз некрозға, және кешірек гепатоцеллюлярлық жеткіліксіздікке, метаболикалық ацидозға және одан әрі кома мен өліммен аяқталатын

энцефалопатияға әкелуі мүмкін. Парацетамолдың артық дозалануы кезінде бауырдың күрделі зақымдануы жоқ болса да, жедел бүйрек жеткіліксіздігі мен бүйрек өзекшелері некрозы, сондай-ақ миокард тарапынан бұзылудың және панкреатит дамуы мүмкін. Препараттың артық дозалануы беттің ысынуымен, атаксиямен, мазасыздықпен, елестеулермен, бұлшықеттің дірілдеуімен, құрысулармен, қарашықтардың кеңеюімен, ауыз кеберсуімен, іш қатулармен және температураның көтерілуімен көрініс беретін антихолинэргиялық синдромның дамуына әкелуі мүмкін. Әрі қарай ОЖЖ тарапынан белгілері байқалуы мүмкін (елестеулер, қозғалыс үйлесімінің бұзылуы немесе құрысулар). Соңғы мәредегі белгілері кома, тыныс алудың тоқтауы және жүрек-қантамыр коллапсы болып табылады. Кофеинді 1 г және одан артық қабылдаған кезде қысқа мерзім ішінде тремор, ОЖЖ, жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан реакциялар (тахикардия, миокард зақымдануы) дамуы мүмкін. Аскорбин қышқылын 4 г артық қабылдаудан кейін асқазан-ішек симптоматикасымен қатар жүретін транзиторлық осмостық диарея дамуы мүмкін, ол әрқашан 10 г астам қабылдағанда дамиды.

*Емі:* симптоматикалық. Егер клиникалық көрінісі парацетамолмен уыттануды көрсеткен жағдайда, артық дозаланғаннан кейін 8-9 сағаттан соң SH-тобы донаторлары және глутатион-метионин синтезінің ізашарлары және 12 сағаттан соң N-ацетилцистеин енгізіледі. Әріқарай метионин мен N-ацетилцистеин енгізу қажеттілігі қандағы парацетамол концентрациясына, сондай-ақ оны қабылдаудан кейінгі өткен уақытқа қарай анықталады.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 капсуладан поливинилхлорид/поливинилдихлоридті үлбірден және баспалы лакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

1 немесе 2 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецептсіз

### **Өндіруші / Қаптаушы**

ШТАДА Арцнаймиттель АГ  
Штадаштрассе 2 - 18  
D-61118 Бад Вилбель, Германия  
Телефон: + 49 6101 603-0  
Телефакс: + 49 6101 603-259  
Веб сайт: <http://www.stada.de>

**Тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы және елі**  
ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)*

«ЕҰ «Нижфарм-Қазақстан» ЖШС  
050011, Қазақстан Республикасы,  
Алматы қ., Сүйінбай даңғылы, 258В үй  
тел.: (727) 2222-100  
факс: (727) 398-64-95  
e-mail: [almaty@stada.kz](mailto:almaty@stada.kz)