

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІГРИП®

(COMBIGRIP®)

Склад:

діючі речовини: парацетамол, кофеїн, фенілефрину гідрохлорид, хлорфеніраміну малеат;

1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, повідон, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), жовтий захід (Е 110), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки без оболонки, помаранчевого або світло-помаранчевого кольору із вкрапленнями, довгастої овальної форми, з рискою, мають відбитки «S» та «L» на тій стороні, де риска.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Парацетамол, комбінації без психолептиків.

Код АТХ N02B E51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічний ефект зумовлений дією всіх компонентів лікарського засобу.

Парацетамол діє як знеболювальний та жарознижувальний засіб. Аналгетична та жарознижувальна дія парацетамолу пов'язана з впливом препарату на центр терморегуляції у гіпоталамусі та здатністю інгібувати синтез простагландинів.

Фенілефрину гідрохлорид діє як судинозвужувальний засіб, зменшує набряк слизової

оболонки носа і придаткових пазух, вираженість ексудативних проявів.

Хлорфеніраміну maleat має протиалергічну дію, знімає сльозотечу та свербіж у носі.

Кофеїн чинить стимулюючу дію на центральну нервову систему, головним чином, на кору головного мозку, дихальний та судиноруховий центри, підвищує розумову та фізичну працездатність, зменшує сонливість, відчуття втоми та послаблює дію засобів, що пригнічують центральну нервову систему.

Фармакокінетика.

Парацетамол швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 годину. Незначною мірою зв'язується з білками плазми крові (в терапевтичних дозах – 28–50 %). Період напіввиведення із плазми крові становить 1–4 години. Термін знеболювальної дії препарату – 4–6 годин, жарознижувальної дії – 6–8 годин. Основний шлях елімінації – трансформація в печінці з утворенням глюкуроніду і сульфату парацетамолу.

У дорослих основним метаболітом парацетамолу (90 %) є сполука з глюкуроною кислотою, у дітей – із сірчаною. Виводиться нирками, головним чином у вигляді продуктів кон'югації, менше 5 % екскретується у незміненому вигляді.

Кофеїн і його водорозчинні солі швидко всмоктуються в кишечнику (в тому числі й товстому). Період напіввиведення із плазми крові становить близько 5–10 годин. Основна частина деметилується і окислюється. Близько 10 % виділяється нирками у незміненому вигляді.

Фенілефрину гідрохлорид має низьку біодоступність внаслідок нерівномірної абсорбції і впливу моноаміноксидази (МАО) у шлунково-кишковому тракті і печінці при «першому проходженні». Виводиться нирками у вигляді метаболітів. Підкислення сечі прискорює виведення із організму.

Хлорфеніраміну maleat повільно всмоктується із шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2,5–6 годин, 70 % його зв'язується з білками плазми крові. Біодоступність становить від 25 % до 50 % від прийнятої дози. Хлорфенірамін піддається метаболізму при «першому проходженні» у печінці, значною мірою метаболізується у печінці з утворенням метаболітів дезметил- і дидезметилхлорфеніраміну. Хлорфенірамін розподіляється по всьому організму, проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Метаболіти та препарат виводяться, головним чином, із сечею у незміненому вигляді протягом 4–6 годин. Виведення залежить від рН сечі та ступеня виділення. У дітей відмічається більш швидке і екстенсивне всмоктування, виведення і період напіввиведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування симптомів грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (гіпертермія, головний біль, нежить, кашель) у дорослих та дітей віком від 12 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу, інших похідних ксантинів (теофілін, теобромін), опіоїдів, антигістамінних, симпатоміметичних амінів. Тяжкі серцево-судинні захворювання, включаючи некомпенсовану серцеву недостатність, порушення провідності, аритмії, виражений атеросклероз, схильність до спазму судин, тяжку форму ішемічної хвороби серця; тяжка артеріальна гіпертензія. Виражені порушення функції печінки та нирок, аденома передміхурової залози з утрудненим сечовивипусканням, обструкція шийки сечового міхура. Стенозуюча виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, пілородуоденальна обструкція; гострий панкреатит, епілепсія. Захворювання крові (у т.ч. виражена анемія, лейкопенія), гіпертиреоз, цукровий діабет, бронхіальна астма, закритокутова глаукома, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, алкоголізм, підвищена збудливість, порушення сну, вроджена гіпербілірубінемія. Літній вік. Одночасне застосування з трициклічними антидепресантами, β -блокаторами; прийом одночасно з інгібіторами МАО та впродовж 2 тижнів після припинення їх застосування. Протипоказаний пацієнтам з ризиком виникнення дихальної недостатності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метоклопрамід і домперидон підвищують, а холестирамін знижує швидкість всмоктування парацетамолу. При одночасному застосуванні з парацетамолом можуть спостерігатися такі види взаємодій: може уповільнюватися виведення антибіотиків із організму; тетрациклін збільшує ризик розвитку анемії та метгемоглобінемії, спричиненої парацетамолом; антациди та їжа зменшують абсорбцію парацетамолу. При одночасному довготривалому застосуванні посилюється антикоагулянтний ефект кумаринів (наприклад, варфарину). Барбітурати зменшують жарознижувальну активність парацетамолу. Протисудомні препарати (фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), що стимулюють мікосомальні ферменти печінки та ізоніазид, можуть посилювати гепатотоксичність парацетамолу. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку. Парацетамол знижує ефективність діуретиків.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном, оскільки такий одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком унаслідок піроглютамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Фенілефрину гідрохлорид при застосуванні з індометацином та бромокриптином може спричинити тяжку артеріальну гіпертензію; з симпатоміметичними амінами, дигоксином і серцевими глікозидами підвищує ризик аритмій та інфаркту міокарда.

Може знижувати ефективність β -блокаторів та інших антигіпертензивних препаратів (резерпін, метилдопи) з підвищенням ризику артеріальної гіпертензії та побічних серцево-судинних реакцій.

Алкалоїди раувольфії зменшують терапевтичний ефект фенілефрину гідрохлориду; α -адреноблокатори (фентоламін), фенотіазини, фуросемід та інші діуретики перешкоджають вазоконстрикції.

Фенілефрин з іншими симпатоміметиками збільшує ризик побічних серцево-судинних реакцій.

Взаємодія фенілефрину гідрохлориду з інгібіторами MAO спричиняє гіпертензивний ефект, з трициклічними антидепресантами (амітриптиліном) – підвищує ризик кардіоваскулярних побічних ефектів.

Хлорфеніраміну малеат посилює антихолінергічну дію атропіну, спазмолітиків, засобів, що пригнічують центральну нервову систему (транквілізатори, барбітурати), протипаркінсонічних препаратів.

Не застосовувати одночасно з алкоголем. Хлорфеніраміну малеат при одночасному застосуванні з алкоголем потенціюють дію один одного.

Одночасне застосування зі снодійними засобами, барбітуратами, заспокійливими засобами, нейролептиками, транквілізаторами, анестетиками, наркотичними анальгетиками, алкоголем посилює дію хлорфеніраміну малеату.

Мапротилін (чотирициклічний антидепресант) та інші препарати антихолінергічної дії: може посилитись антихолінергічна дія цих препаратів або таких антигістамінних засобів, як хлорфенірамін.

Кофеїн при одночасному застосуванні посилює ефект *аналгетиків-антипіретиків* (покращує біодоступність), *похідних ксантину*, α - та β -*адреноміметиків*, *психостимулювальних, тиреотропних засобів, ерготаміну* (покращується всмоктування ерготаміну з травного тракту).

Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну.

Кофеїн збільшує імовірність ураження печінки гепатотоксичними препаратами.

Кофеїн знижує ефект *опіоїдних аналгетиків, анксиолітиків, снодійних та седативних засобів*, є антагоністом *засобів для наркозу та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему*, конкурентним антагоністом *препаратів аденозину, аденозинтрифосфату (АТФ)*; знижує концентрацію літію у крові.

Ототоксичні та фотосенсибілізуючі препарати при одночасному застосуванні можуть підсилювати побічні ефекти.

Особливості застосування.

Не перевищувати рекомендовані дози.

Не застосовувати одночасно з препаратами, які містять парацетамол, та з іншими протизастудними засобами; з седативними, снодійними засобами. Ризик передозування підвищується при алкогольних захворюваннях печінки. Під час лікування слід виключити вживання алкоголю, який посилює седативний ефект хлорфеніраміну малеату і гепатотоксичність парацетамолу.

Якщо симптоми захворювання не зникають або головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

При застосуванні препарату слід уникати надмірного вживання кави, міцного чаю, інших тонізуючих напоїв та лікарських засобів, що містять кофеїн. Це може спричинити

проблеми зі сном, тремор, напруження, дратівливість, відчуття серцебиття.

З обережністю застосовувати при компенсованій серцевій недостатності, пацієнтам, у яких існує ризик виникнення судомних нападів, пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, персистуючим або хронічним кашлем, який виникає внаслідок куріння чи емфіземи легень, коли кашель супроводжується надлишковою секрецією харкотиння, пацієнтам з вродженим подовженим інтервалом QT або у випадках тривалого прийому препаратів, що можуть подовжувати QT інтервал.

Препарат може впливати на результати лабораторних досліджень вмісту в крові глюкози. Застосування препарату може зумовити позитивний аналітичний результат допінг-контролю.

Перед застосуванням препарату необхідно порадитись з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин чи подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект, або має порушення функції нирок і печінки.

У разі наявності артеріальної гіпертензії, епілепсії, аденоми простати, порушень серцевого ритму, феохромоцитомі, розладів сечовипускання препарат може бути призначений лікарем тільки після оцінки співвідношення ризик/користь.

Якщо, за рекомендацією лікаря, препарат застосовується протягом тривалого періоду, необхідно здійснювати контроль функціонального стану печінки та картини периферичної крові.

У хворих з алкогольним ураженням печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Фенілефрин може спричинити прискорення пульсу, запаморочення або сильне серцебиття; отже, пацієнтів слід про це попередити.

У пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, що супроводжуються зниженням рівня глутатіону, при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене або утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, а також у пацієнтів, у яких було недостатнє харчування чи інші причини дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм) і які приймали парацетамол у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацію парацетамолу і флуклоксациліну. Якщо є підозра на метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком у пацієнтів із множинними факторами ризику.

У разі випадкового передозування хворому необхідно негайно звернутись до лікаря, навіть

якщо самопочуття не погіршилось.

Лікарський засіб містить у своєму складі азобарвник жовтий захід (Е 110), який має алергенний потенціал. У разі наявності алергії до азобарвників застосування препарату заборонене.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період лікування слід уникати керування транспортними засобами, роботи з механізмами та інших небезпечних видів діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим і дітям віком від 12 років – 1 таблетка 4 рази на добу, не частіше ніж через 4-6 годин. Препарат приймають щонайменше через півгодини після прийому їжі. Тривалість лікування без консультації лікаря – не більше 3 днів.

Діти.

Лікарський засіб призначати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Симптоми передозування.

При передозуванні *парацетамолу* в перші 24 години розвиваються симптоми: блідість, нудота, блювання, анорексія та біль у животі. Підвищується активність печінкових трансаміназ, збільшується концентрація білірубину і знижується рівень протромбіну. У разі передозування можуть спостерігатися підвищене потовиділення, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, запаморочення, порушення сну, сонливість, порушення серцевого ритму, тахікардія, екстрасистолія, тремор, гіперрефлексія, судоми, панкреатит. У поодиноких випадках повідомлялося про гостру ниркову недостатність із гострим некрозом каналців, що проявляється болем у ділянці попереку, гематурією, протеїнурією, нефротоксичністю (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

Вживання дорослим 10 г або більше парацетамолу та дитиною понад 150 мг парацетамолу на кілограм маси тіла може призвести до гепатоцелюлярного некрозу з розвитком енцефалопатії з порушенням свідомості, печінкової коми та летального наслідку.

Перші клінічні і біохімічні ознаки ураження печінки можуть з'явитися через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тривалому застосуванні високих доз можливі апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

У пацієнтів з факторами ризику (тривале лікування карбамазепіном, фенobarбіталом, фенітоїном, примідомом, рифампіцином, зв'язуючим або іншими лікарськими засобами, що індують ферменти печінки; алкоголізм; глутатіонова кахексія (розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голод, кахексія)) застосування 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоми передозування, зумовлені дією *фенілефрину* та *хлорфеніраміну maleату*: головний біль, гіпергідроз, сонливість, порушення свідомості, безсоння, зміни поведінки, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), неспокій, дратівливість, тремор, судоми, гіперрефлексія, запаморочення, нудота, блювання, артеріальна гіпертензія, тахікардія, аритмії, екстрасистолія.

При передозуванні *хлорфеніраміну maleату* стан може варіювати від пригніченого до збудженого (неспокій та судоми). Можуть спостерігатися атропіноподібні симптоми, включаючи мідріаз, фотофобію, сухість шкіри та слизових оболонок, підвищення температури тіла, атонію кишечника; пригнічення центральної нервової системи супроводжується розладами дихання та порушеннями роботи серцево-судинної системи (зменшення частоти пульсу, зменшення артеріального тиску аж до судинної недостатності).

При передозуванні *кофеїну* відзначаються такі симптоми: зневоднення, гіпертермія, дзвін у вухах, біль в епігастральній ділянці, збільшення частоти діурезу, екстрасистолія, тахікардія, прискорене дихання, аритмія, вплив на центральну нервову систему (запаморочення, безсоння, збудження, дратівливість, психомоторне збудження, стан афекту, тривожність, тремор, блювання, судоми, конвульсії, ажитація, занепокоєння, делірій, підвищена тактильна або больова чутливість).

При тяжкому отруєнні комбінованими препаратами (парацетамол, хлорфенірамін, фенілефрин, кофеїн) порушення функцій печінки можуть прогресувати до енцефалопатії з порушенням свідомості, крововиливів, гіпоглікемії, набряку мозку, в окремих випадках – з летальним наслідком. Гостре порушення функцій нирок з гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Визначались також серцева аритмія та панкреатит.

Лікування передозування.

У разі підозри на передозування пацієнта слід доставити у лікарню. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням або можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів. Слід розглянути лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Протягом перших 6 годин після підозрюваного передозування необхідно провести промивання. При тяжкій гіпертензії є доцільним застосування α -, β -адреноблокаторів. Концентрація парацетамолу у плазмі крові повинна вимірюватися через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Протягом 24 годин після прийому застосовують внутрішньовенне введення ацетилцистеїну (антидот при отруєнні парацетамолом), максимальний ефект від застосування отримують протягом перших 8 годин після прийому. Протягом перших 8 годин після

передозування, у разі відсутності блювання, може бути застосований метіонін перорально як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарнею. Ефективність антидотів різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту можна внутрішньовенно вводити ацетилцистеїн згідно з чинними рекомендаціями.

Побічні реакції.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірні висипи, висип на слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритематозний), свербіж, кропив'янка, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

З боку центральної нервової системи: психомоторне збудження і порушення орієнтації, занепокоєність, зміни поведінки, відчуття страху, тривога, дратівливість, порушення сну, безсоння, сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, депресивні стани, тремор, нервова збудженість, відчуття поколювання і тяжкості у кінцівках, шум у вухах, головний біль, в окремих випадках – кома, судоми, дискінезія.

З боку дихальної системи: бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до аспірину та до інших нестероїдних протизапальних засобів.

З боку органів зору: порушення зору та акомодатії, мідріаз, підвищення внутрішньоочного тиску, сухість очей.

З боку шлунково-кишкового тракту: зниження апетиту, нудота, блювання, сухість у роті, гіперсалівація, печія, дискомфорт і біль в епігастрії, загострення виразкової хвороби, метеоризм, діарея, запор.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, підвищення активності печінкових ферментів, як правило без розвитку жовтяниці, гепатонекроз (при застосуванні високих доз), гепатотоксичність.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, у т. ч. гемолітична анемія, синці чи кровотечі; сульфгемоглобінемія і метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, болі у серці).

При тривалому застосуванні у високих дозах – апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку нирок та сечовидільної системи: при застосуванні високих доз – нефротоксичність (включаючи папілярний некроз), порушення сечовипускання, затримка сечі та утруднення сечовипускання, дизурія, інтерстиціальний нефрит, підвищення кліренсу креатиніну, збільшення екскреції натрію та кальцію, асептична піурія, ниркова колика.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, тахікардія або рефлекторна брадикардія, аритмія, задишка, біль у серці.

Порушення метаболізму та харчування: метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком (частота невідома).

Інші: загальна слабкість, посилене потовиділення, гіпоглікемія, яка може прогресувати аж до гіпоглікемічної коми, закладеність носа, можливе хибне підвищення сечової кислоти в крові, що визначається методом Bittner; незначне підвищення 5-гідроксиіндолоцтової кислоти, ванілілмигдалевої кислоти та катехоламінів у сечі,

Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком. Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів із факторами ризику, які приймали парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати через низький рівень глутатіону у цих пацієнтів.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 8 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої і плівки полівінілхлоридної або по 8 таблеток у блістері із фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у пачці з картону.

По 8 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої і плівки полівінілхлоридної або по 8 таблеток у блістері із фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у пачці з картону; по 10 пачок у груповій пачці з картону.

По 4 таблетки у блістері з фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у паперовому конверті; по 20 паперових конвертів у груповій пачці з картону.

По 4 таблетки у блістері з фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у пачці з картону; по 20 пачок у

груповій пачці з картону.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед / Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія /

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India