

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PARALEN PLUS, 325 mg + 30 mg + 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana zawiera: 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 30 mg chlorowodoru pseudoefedryny (*Pseudoephedrini hydrochloridum*), 15 mg bromowodoru dekstrometorfanu (*Dextromethorphani hydrobromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 76,756 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis produktu: jasnozielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie objawów przeziębienia, grypy, stanów grypopodobnych, przebiegających z gorączką, suchym i drażniącym kaszlem, bólami głowy i gardła, bólami mięśniowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt jest przeznaczony do stosowania doustnego, doraźnie do trzech razy na dobę 1 do 2 tabletek powlekanych przez okres utrzymywania się objawów, nie dłużej niż 5 dni.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy połykać w całości i popijać niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka choroba serca, padaczka, niewydolność wątroby i nerek, ostre zapalenie wątroby, niedokrwistość hemolityczna, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, dzieci w wieku poniżej 15 lat, choroba alkoholowa. Produktu nie należy stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Nie wolno stosować produktu jednocześnie z inhibitorami MAO lub w ciągu pierwszych 2 tygodni po odstawieniu inhibitorów MAO. Nie wolno stosować produktu jednocześnie z lekami sympatykomimetycznymi ani barbituranami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ryzyko przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane leki nie zawierają paracetamolu.

W razie zastosowania dawki większej niż zalecana natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli nie wystąpiły żadne objawy, ponieważ może dojść do zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

Zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby w czasie stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz pacjentów przyjmujących długotrwale (powyżej 10 dni) duże dawki paracetamolu.

Stosowania paracetamolu nawet w dawkach terapeutycznych, przez krótki okres i u pacjentów bez poprzednich zaburzeń czynności wątroby może być toksyczne dla wątroby (patrz punkt 4.8)

Konieczne jest kontrolowanie czasu protrombinowego w trakcie jednoczesnego leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i długotrwałego przyjmowania dużych dawek paracetamolu, zwłaszcza w skojarzeniu z dekstropropoksyfenem lub kodeiną.

Należy zachować ostrożność stosując paracetamol u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zaleca się wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami paracetamolu. U pacjentów poddawanych hemodializie można rozważyć podanie uzupełniających dawek produktu w celu utrzymania terapeutycznego stężenia paracetamolu w osoczu (hemodializa może powodować zmniejszenie stężenia paracetamolu w osoczu).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami tarczycy, chorobami układu krążenia, rozrostem gruczołu krokowego, jaskrą, astmą, chorobą wrzodową i zwężeniem odźwiernika.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, niektórymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna) i lekami o supresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.

Pseudoefedryna i jej główny metabolit norpseudoefedryna znajdują się na liście substancji niedozwolonych do stosowania przez sportowców (doping).

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometofanu. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego produktu u młodzieży i młodych osób dorosłych, jak również u pacjentów, u których odnotowano w wywiadzie nadużywanie produktów leczniczych lub substancji psychoaktywnych.

Dekstrometofan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6 (CYP2D6). Aktywność tego enzymu jest uwarunkowana genetycznie. U około 10% ogólnej populacji odnotowuje się słaby metabolizm CYP2D6.

U pacjentów ze słabym metabolizmem tego enzymu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory CYP2D6 mogą występować wzmożone i(lub) długoterminowe skutki działania dekstrometofanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

W czasie stosowania produktu leczniczego nie należy pić alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Ciężkie skórne działania niepożądane:

Zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, związane ze stosowaniem produktu Paralen Plus. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować w kierunku wystąpienia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) należy natychmiast przerwać leczenie produktem Paralen Plus i zasięgnąć porady lekarza.

Ze względu na zawartość laktozy produktu nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki o działaniu toksycznym na wątrobę mogą zwiększać możliwość kumulacji i przedawkowania paracetamolu.

Paracetamol zwiększa stężenie kwasu acetylosalicylowego i chloroamfenikolu w osoczu.

Stosowanie paracetamolu jednocześnie z zydowudyną może nasilać toksyczne działanie zydowudyny na szpik kostny.

Stosowanie paracetamolu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Ryzyko toksycznego działania paracetamolu może być zwiększone u pacjentów przyjmujących inne leki potencjalnie hepatotoksyczne lub leki, które indukują wątrobowe enzymy mikrosomalne, takie jak niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, topiramata), ryfampicyna oraz alkohol. Indukcja metabolizmu skutkuje zwiększoną produkcją hepatotoksycznego oksydacyjnego metabolitu paracetamolu. Hepatotoksyczność występuje, gdy metabolitu powstaje więcej niż może być związane przez glutation.

Metoklopramid może przyspieszać wchłanianie paracetamolu.

Kolestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu.

Probenecyd ma wpływ na eliminację i stężenie paracetamolu w osoczu.

Paracetamol może zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne leki z grupy antagonistów witaminy K. Pacjentów stosujących paracetamol i antagonistów witaminy K należy monitorować pod kątem prawidłowej krzepliwości krwi oraz powikłań krwotocznych.

Stosowanie paracetamolu może być przyczyną fałszywych wyników niektórych badań laboratoryjnych wykonywanych metodami oksydoredukcyjnymi (np. oznaczanie stężenia glukozy).

Disulfiram może zmniejszać wydalanie paracetamolu w wyniku hamowania jego metabolizmu.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Paralen Plus u pacjentów otrzymujących leki serotoninerгіczne, takie jak (ale nie tylko) inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (np. fluoksetyna, paroksetyna), ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia toksycznego działania serotoniny (tzw. zespół serotoninowy objawiający się zawrotami głowy, pobudzeniem, znacznym podwyższeniem temperatury ciała, nudnościami, drżeniem mięśni, podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi i śpiączką, mogącymi prowadzić do niewydolności serca i zgonu).

Jednoczesne stosowanie produktu Paralen Plus z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może wywołać wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, tachykardię lub nasilić objawy związane z antycholinergicznym działaniem leku (np. niebezpieczeństwo rozwoju żółtaczk, zatrzymanie moczu, jaskra). Jeśli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki leku przeciwdepresyjnego i starannie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Stosowanie produktu Paralen Plus jednocześnie z fluoksetyną może spowodować nasilenie niepożądanych objawów dekstrometorfanu (zawroty głowy, nadmierna reaktywność) i (lub) możliwość ujawnienia się toksyczności leku (nudności, wymioty, nieostre widzenie, omamy wzrokowe i słuchowe). Jeśli wystąpią takie objawy dawkę Paralenu Plus należy zmniejszyć.

Jednoczesne stosowanie produktu Paralen Plus z paroksetyną może zwiększyć ryzyko tzw. „zespołu serotoninowego” (nadcisnienie, drżenia, drgawki miokloniczne, wzmożenie odruchów, splątanie, niepokój ruchowy, silne poty, wahania nastroju). Konieczne może okazać się zmniejszenie dawek lub odstawienie jednego lub obydwu leków.

Jednoczesne stosowanie produktu Paralen Plus i leków o supresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, przeciwłękowe, przeciwbólowe, neuroleptyki itp.) lub alkoholu może nasilić depresję ośrodkowego układu nerwowego.

Jednoczesne stosowanie produktu Paralen Plus i leków przeciwarrytmicznych zawierających chinidynę może zwiększać częstość występowania objawów niepożądanych, co może wymagać zmniejszenia dawki Paralen Plus.

Jednoczesne stosowanie z innymi sympatykomimetykami, tj. zmniejszającymi przekrwienie, hamującymi apetyt lub z substancjami o działaniu psychostymulującym podobnymi do amfetaminy może wywołać podwyższenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie produktu Paralen Plus z niektórymi lekami hipotensyjnymi (guanetydyna, betanidyna, metyldopa) może indukować wzrost ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca. Należy dokładnie kontrolować stan pacjenta i ciśnienie tętnicze; jeśli wystąpi taka reakcja na lek, leczenie produktem Paralen Plus należy przerwać.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Paralen Plus z lekami beta-adrenolitycznymi może zmniejszyć działanie hipotensyjne beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie flukloksacyliny z paracetamolem może prowadzić do kwasicy metabolicznej, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru glutationu, takimi jak posocznica, niedożywienie lub przewlekły alkoholizm.

Inhibitory CYP2D6

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dekstrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dekstrometorfanu (pobudzenia, dezorientacji, drżenia, bezsenności, biegunki i depresji oddechowej) oraz rozwoju zespołu serotoninowego. Do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 należą fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna i terbinafina. W przypadku jednoczesnego stosowania z chinidyną stężenie dekstrometorfanu w osoczu może wzrosnąć nawet 20-krotnie, co zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze stosowaniem tego produktu. Podobny wpływ na metabolizm dekstrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dekstrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dekstrometorfanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu nie należy stosować w ciąży.

Karmienie piersią

Produktu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt może osłabiać zdolność reagowania u osób wykonujących czynności wymagające koncentracji uwagi, koordynacji ruchów i szybkiego podejmowania decyzji (np. prowadzenie pojazdów, obsługa maszyn, praca na wysokościach itp.).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli. Podzielone zostały zgodnie z częstością występowania: niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zestawienie działań niepożądanych paracetamolu w formie tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo rzadko	granulocytopenia, pancytopenia, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia
	nieznana	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	nieznana	wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia serca</i>	nieznana	zespół Kounisa, tachykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	bardzo rzadko	obniżenie ciśnienia aż do wystąpienia objawów wstrząsu
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	bardzo rzadko	napad astmy oskrzelowej, duszność
	nieznana	skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności, wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo rzadko	żółtaczką i inne objawy uszkodzenia wątroby
	nieznana	cytolityczne zapalenie wątroby, które może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	rzadko	skórne reakcje alergiczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, obrzęk naczynioruchowy
	bardzo rzadko	rumień, pokrzywka, wysypka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – Toxic Epiderma Necrolysis), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS- Stevens - Johnson Syndrome), ostra uogólniona osutka krostkowa

	nieznana	wykwity polekowe (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	bardzo rzadko	kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek

Działania niepożądane pseudoefedryny

Zaburzenia psychiczne

Nieznana: objawy maniakalne, takie jak bezsenność, euforia lub drażliwy nastrój, zawyżona samoocena, wzmożona aktywność lub niepokój, gonitwa myśli, przyspieszone tempo mówienia oraz zaburzenia koncentracji.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa.

Po zażyciu pseudoefedryny obserwowano również niepożądane objawy ze strony układu krążenia (zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze) i ośrodkowego układu nerwowego (suchość w jamie ustnej, bezsenność, lęk, niepokój ruchowy, napięcie, ból głowy), ponadto sporadycznie z nieznaną częstością występowania: może wystąpić zatrzymanie moczu, głównie u mężczyzn z rozrostem gruczołu krokowego oraz reakcje skórne.

Działania niepożądane dekstrometorfanu

Dekstrometorfan może w rzadkich przypadkach powodować zmęczenie i ospałość, zawroty głowy, splątanie pobudzenie, a stosowany w większych dawkach wywoływać bóle głowy, oczopląs, niewyraźną mowę.

Dodatkowo po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane dekstrometorfanu. Częstość ich występowania jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: skórne reakcje alergiczne, takie jak wysypka ze świądem, pokrzywka, trwałe wykwity polekowe, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia psychiczne:

Często: dezorientacja.

Nieznana: omamy.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: senność, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie.

Często: zmęczenie.

Nieznana: zawroty głowy pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego, niewyraźna mowa oraz oczopląs, występowanie ruchów mimowolnych (dystonia), zwłaszcza u dzieci, zespół serotoninowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W ciągu pierwszych 24 godzin po przedawkowaniu paracetamolu zazwyczaj pojawiają się nudności, wymioty, utrata apetytu, bladość, ból brzucha. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, które następnie objawia się rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności, żółtaczką.

Przedawkowanie paracetamolu może powodować cytolityczne zapalenie wątroby, która może prowadzić do niewydolności wątroby, krwawień z przewodu pokarmowego, kwasicy metabolicznej, encefalopatii, śpiączki oraz zgonu.

W ciągu 12 do 48 godzin po ostrym przedawkowaniu paracetamolu może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, dehydrogenazy mleczanowej i stężenia bilirubiny wraz ze spadkiem stężenia protrombiny.

Może ono również prowadzić do zapalenia trzustki, ostrej niewydolności nerek oraz pancytopenii.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej należy sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Warto podać doustnie 60-100 g węgla aktywowanego, najlepiej zmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami należy prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, należy wdrożyć intensywne leczenie odtrutkami: należy co najmniej podać 2,5 g metioniny i kontynuować (w szpitalu) leczenie acetylocysteiną i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są również pożyteczne po 24 godzinach. Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Po podaniu pseudoefedryny obserwowano niepożądane objawy ze strony układu krążenia (zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze) i ośrodkowego układu nerwowego (bezsenna, lęk, niepokój ruchowy, napięcie) oraz reakcje skórne, trudności w oddawaniu moczu, nudności, wymioty, pragnienie, drgawki, pobudliwość. W razie wystąpienia drgawek można podać dożylnie diazepam. W celu kontroli pobudliwości i omamów można podać chlorpromazynę. W przypadku ciężkiego nadciśnienia może być konieczne podanie α -adrenolityków, np. fentolaminy. W celu kontroli zaburzeń rytmu serca może być konieczne podanie β -adrenolityków.

Eliminację pseudoefedryny można przyspieszyć stosując diurezę forsowaną lub dializoterapię.

Dekstrometorfan może w rzadkich przypadkach powodować zmęczenie i ospałość; a stosowany w większych dawkach może wywoływać bóle głowy, oczopląs, niewyraźną mowę.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania dekstrometorfanu to:

- objawy neurologiczne w tym senność, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, zmęczenie, niewyraźna mowa oraz oczopląs (patrz punkt 4.8);
- nudności i wymioty nadmierne pobudzenie, letarg, ataksja, depresja oddechowa;
- zaburzenia psychiatryczne w tym omamy i splątanie (patrz punkt 4.8); zespół serotoninowy.

U osób, które przedawkowały dekstrometorfan oraz jednocześnie stosowały inne leki, zgłaszano przypadki zakończone zgonem (zatrucie wynikające z przedawkowania dekstrometorfanu w połączeniu z innymi lekami).

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące. Dla odwrócenia toksycznego wpływu dekstrometorfanu na ośrodkowy układ nerwowy można zastosować nalokson. Leczenie zatrucia powinno być prowadzone w szpitalu, w warunkach oddziału intensywnej terapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy, preparaty złożone zawierające paracetamol (bez psycholeptyków), kod ATC: N 02 BE 51

Produkt Paralen Plus stanowi połączenie leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego - paracetamolu, leku przeciwkaszlowego – dekstrometorfanu oraz leku sympatomimetycznego - pseudoefedryny.

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia wrażliwości na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Dekstrometorfan jest pochodną leworfanolu. Działa na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Jego działanie przeciwkaszlowe jest porównywalne z działaniem kodeiny jednak dekstrometorfan nie działa przeciwbólowo i uzależniająco. Dawki terapeutyczne dekstrometorfanu nie powodują depresji oddechowej.

Pseudoefedryna jest sympatykomimetykiem o działaniu bezpośrednim i pośrednim na receptory adrenergiczne. W wyniku sympatykomimetycznego działania pseudoefedryny następuje skurcz naczyń krwionośnych i zmniejszenie przekrwienia błony śluzowej nosa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie

Paracetamol po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu z posiłkiem. Po podaniu doustnym paracetamol osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-90 minutach, w zależności od postaci farmaceutycznej.

Dystrybucja

Paracetamol ulega równomiernej dystrybucji do tkanek. Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi 0,95 l/kg. U dzieci i noworodków objętość dystrybucji jest zbliżona do opisywanej u dorosłych. W dawkach terapeutycznych paracetamol wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w osoczu paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych wynosi 1-2,5 godziny. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. W około 3% wydalany jest w postaci niezmienionej przez nerki. Wiele jego metabolitów zidentyfikowano u ludzi. Dwa główne metabolity – pochodne glukuronidowe i siarczanowe są wydalane z moczem. Powstający w niewielkiej ilości (około 5%) hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) szybko sprzęgany jest ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu. W przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać, powodując znaczne nagromadzenie toksycznego metabolitu

w wątrobie, co może doprowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy i ostrej niewydolności wątroby. Po przedawkowaniu mechanizm ten może odpowiadać za martwicę hepatocytów. Całkowity klirens paracetamolu po podaniu pojedynczej dawki (1 000 mg iv.) wynosi około 5 ml/min/kg mc. U zdrowych ochotników około 85-95% dawki jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, głównie w postaci metabolitów. Mniej niż 4% podanego paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Okres półtrwania paracetamolu jest porównywalny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w ciągu pierwszych 2-8 godzin po podaniu. W okresie od 8 do 24 godzin, wydalanie paracetamolu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do kumulacji metabolitów paracetamolu.

Zaleca się wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami paracetamolu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Hemodializa może powodować zmniejszenie stężenia paracetamolu w osoczu. W tych przypadkach należy rozważyć zastosowanie dodatkowych dawek paracetamolu dla utrzymania terapeutycznego stężenia we krwi.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Okres półtrwania paracetamolu u pacjentów z wyrównaną niewydolnością wątroby jest podobny do oznaczanego u pacjentów zdrowych. W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania paracetamolu może wydłużyć się nawet o 75%. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane, ze względu na brak spodziewanej wówczas kumulacji, czy hepatotoksyczności. W wyżej wymienionych przypadkach nie obserwowano również zaburzenia sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni 20 pacjentom z przewlekłą, wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby. W przypadkach chorób wątroby bez cech niewydolności brak dowodów na to, że paracetamol wywiera szkodliwy wpływ na wątrobę, gdy przestrzegane jest dawkowanie.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Istnieją doniesienia wskazujące na wydłużenie okresu półtrwania i zmniejszenie klirensu nerkowego paracetamolu u pacjentów w podeszłym wieku.

Farmakokinetyka u dzieci

Układ enzymatyczny wątroby u dzieci wykazuje mniejszą zdolność sprzęgania paracetamolu z kwasem glukuronowym, a metabolizm zachodzi głównie na drodze tworzenia pochodnych siarczanowych.

Dekstrometorfan

Wchłanianie i dystrybucja

Dekstrometorfan szybko i prawie całkowicie wchłania się po podaniu doustnym i podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie. Działanie przeciwkaszlowe występuje po ok. 15-30 minutach i utrzymuje się przez około 4 godziny.

Metabolizm

Dekstrometorfan jest metabolizowany w wątrobie poprzez N- i O-demetylację, a następnie wiązanie do siarczanu lub glukuronianu.

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYP2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę deksrometorfanu u ochotników ludzkich.

Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany deksrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi – dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-metylomorfinan), 3-hydroksymorfinanem i 3-metoksymorfinanem – zidentyfikowano w moczu jako produkty sprzężone.

Dekstrorfan, który wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, jest głównym metabolitem.

U niektórych osób metabolizm przebiega wolniej, a w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmienną postać dekstrometorfanu.

Eliminacja

Jest wydalany w postaci niezmiennionej oraz metabolitów z moczem (do 56 % podanej dawki).

Pseudoefedryna

Wchłanianie

Pseudoefedryna w całości wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie po podaniu doustnym osiąga po 1-3 godzinach. Okres półtrwania wynosi 5-8 godzin po podaniu doustnym.

Eliminacja

Jest wydalana przez nerki w 70-90% w postaci niezmiennionej. Jej okres półtrwania zależy od pH moczu: w kwaśnym pH jest dłuższy a w zasadowym jest krótszy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie dla lekarza, innych niż podane w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Toksyczność ostra dekstrometorfanu: podanie doustne u szczurów LD₅₀ 350 mg/kg mc.; podanie doustne u myszy LD₅₀ 165 mg/kg mc.; podanie podskórne u szczurów LD₅₀ 423 mg/kg mc.

Toksyczność ostra pseudoefedryny: podanie doustne u myszy LD₅₀ 371 mg/kg mc.; podanie dootrzewnowe u myszy LD₅₀ 202 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, powidon 30, kwas stearynowy, skrobia żelowana kukurydziana, kroskarmeloza sodowa, otoczka: hypromeloza, makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek (E 171), symetykon (emulsja SE 4), zielony barwnik (żółcień chinolinowa E 104/indygotyna E 132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 12 lub 24 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14997

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO