

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grippostad, 300 mg + 25 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 300 mg paracetamolu, 25 mg kofeiny oraz 5 mg fenylefryny chlorowodoru.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 0,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka twarda o rozmiarze 1 z białym korpusem i żółtym wieczkiem. Kapsułka wypełniona jest proszkiem w kolorze białym do żółtego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Łagodzenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak: gorączka, bóle, w tym ból gardła, obrzęk błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania

##### Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Należy stosować 2 kapsułki w razie potrzeby do 4 razy na dobę. Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 8 kapsułek na dobę. Należy zachować co najmniej 4-godzinną przerwę pomiędzy dawkami.

##### *Dzieci i młodzież*

##### Dzieci w wieku od 12 lat do 18 lat

Należy stosować 2 kapsułki w razie potrzeby do 3 razy na dobę. Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 6 kapsułek na dobę. Należy zachować co najmniej 4-godzinną przerwę pomiędzy dawkami.

##### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu leczniczego Grippostad nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat.

##### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Grippostad należy stosować wyłącznie w ciągu dnia, ze względu na zawartość kofeiny, która może powodować bezsenność (patrz punkt 4.8).

### Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego Grippostad nie należy stosować dłużej niż 3 dni bez zalecenia lekarza.

Tego produktu leczniczego nie należy przyjmować przez dłuższy czas lub w większych dawkach bez konsultacji z lekarzem (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedobór enzymu dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- Guz chromochłonny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Nadczynność tarczycy.
- Cukrzyca.
- Choroba serca.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Skojarzone stosowanie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub beta-adrenolitykami, lub inhibitorami MAO (w ciągu ostatnich dwóch tygodni), patrz punkt 4.5.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- rozrost gruczołu krokowego,
- choroba zarostowa naczyń (np. objaw Raynaude'a),
- zaburzenia układu krążenia,
- odwodnienie,
- przewlekłe niedożywienie,
- niedobór glutationu spowodowany zaburzeniami metabolicznymi.

Tego produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci przyjmujący inne leki sympatykomimetyczne (takie jak leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej, leki hamujące apetyt i leki psychostymulujące podobne do amfetaminy) (patrz punkt 4.5).

Podczas przyjmowania tego produktu leczniczego należy unikać nadmiernego spożywania kofeiny (np. kawy, herbaty oraz niektórych napojów).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przewlekłe nadużywających alkoholu.

Zwiększenie zalecanej dawki paracetamolu może prowadzić do ciężkich i potencjalnie śmiertelnych uszkodzeń wątroby (patrz punkt 4.9). Nie należy jednocześnie stosować żadnych innych leków zawierających paracetamol, w celu uniknięcia ryzyka przedawkowania.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania paracetamolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Ryzyko przedawkowania jest większe u pacjentów z chorobą alkoholową wątroby bez marskości.

- Nie należy przekraczać zalecanej dawki.
- Jeśli objawy utrzymują się, należy skonsultować się z lekarzem.  
W przypadku wysokiej gorączki, objawów wtórnego zakażenia lub utrzymywania się objawów dłużej niż trzy dni, należy skontaktować się z lekarzem.

- Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Ogólnie, produktów leczniczych zawierających paracetamol nie należy przyjmować przez dłuższy czas lub w większych dawkach bez zalecenia lekarza.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki indukujące enzymy mogą nasilać uszkodzenie wątroby, podobnie do nadużywania alkoholu. Leki opóźniające opróżnianie żołądka (jak propantelina i narkotyczne leki przeciwbólne, np. petydyna, pentazocyna oraz niektóre pokarmy, zwłaszcza węglowodany) zmniejszają szybkość wchłaniania paracetamolu. Podobnie, leki przyspieszające opróżnianie żołądka, takie jak metoklopramid i domperidon, mogą zwiększać szybkość wchłaniania paracetamolu. Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu.

Uważa się, że te interakcje mają niewielkie znaczenie kliniczne podczas krótkotrwałego stosowania zgodnie z zalecanym schematem dawkowania.

Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem paracetamolu z kofeiną i fenylefryną w skojarzeniu z następującymi lekami:

- *inhibitorami monoaminooksydazy (w tym moklobemidem)*: występują interakcje związane z nadciśnieniem między aminami sympatykomimetycznymi, takimi jak fenylefryna i inhibitory monoaminooksydazy (patrz przeciwwskazania),
- *aminami sympatykomimetycznymi*: jednoczesne stosowanie fenylefryny i innych amin sympatykomimetycznych może zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu krążenia (patrz ostrzeżenia i środki ostrożności),
- *beta-adrenolitykami i innymi lekami zmniejszającymi nadciśnienie (w tym debryzochiną, guanetydyną, rezerpiną, metyldopą)*: fenylefryna może zmniejszać skuteczność działania beta-adrenolityków i leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Ryzyko nadciśnienia i innych objawów niepożądanych dotyczących układu krążenia może zwiększyć się (patrz przeciwwskazania),
- *trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. amitryptyliną)*: podczas skojarzonego stosowania z fenylefryną mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu krążenia (patrz przeciwwskazania),
- *digoksyną i glikozydami nasercowymi*: skojarzone stosowanie digoksyny i glikozydów nasercowych zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca lub zawału mięśnia sercowego,
- *alkaloidy sporyszu (ergotamina i metysergid)* zwiększają ryzyko zatrucia sporyszem,
- *warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny*: długotrwałe, regularne i codzienne przyjmowanie paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny lub innych leków z grupy pochodnych kumaryny zwiększając ryzyko krwawień; okazjonalne przyjmowanie paracetamolu nie ma istotnego znaczenia.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Tego produktu leczniczego nie zaleca się do stosowania w okresie ciąży ze względu na zawartość fenylefryny i kofeiny.

Nie można wykluczyć możliwości zwiększenia ryzyka niskiej masy urodzeniowej dziecka i poronienia samoistnego związanego ze spożyciem kofeiny w okresie ciąży.

### *Paracetamol*

Liczne dane dotyczące kobiet w ciąży nie wykazują wad rozwojowych, ani toksyczności dla płodu / noworodka. Badania epidemiologiczne dotyczące rozwoju neurologicznego u dzieci narażonych na paracetamol w macicy nie przynoszą rozstrzygających wyników.

### Karmienie piersią

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią bez zalecenia lekarza. Kofeina zawarta w mleku matki może wpływać pobudzająco na karmione niemowlę. Fenylefryna może przenikać do mleka matki.

### Płodność

Brak dostępnych danych.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten produkt leczniczy wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w szczególności na początku leczenia, przy zwiększeniu dawki bądź zmianie leku oraz w skojarzeniu z alkoholem.

## **4.8 Działania niepożądane**

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zestawienie działań niepożądanych**

#### ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego***

Częstość nieznana: trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, pancytopenia.

#### ***Zaburzenia układu immunologicznego***

Częstość nieznana: reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pocenie się, nudności, zmniejszenie ciśnienia tętniczego aż do wystąpienia wstrząsu), anafilaksja, skórne reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka.

#### ***Zaburzenia układu nerwowego***

Częstość nieznana: uczucie zmęczenia, ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, lęk, nerwowość, drażliwość, niepokój ruchowy i pobudzenie.

#### ***Zaburzenia oka***

Częstość nieznana: zaostrenie wcześniej istniejącej jaskry z wąskim kątem przesączania, rozszerzenie źrenic, ostra postać jaskry z zamkniętym kątem przesączania, najbardziej prawdopodobna u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania.

#### ***Zaburzenia serca***

Częstość nieznana: nadciśnienie, kołatanie serca, tachykardia.

#### ***Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia***

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli.

#### ***Zaburzenia żołądka i jelit***

Częstość nieznana: suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt.

### ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych***

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

### ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej***

Bardzo rzadko: bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne,

Częstość nieznana: reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry), reakcje nadwrażliwości, w tym nadwrażliwość krzyżowa, która może wystąpić podczas stosowania z innymi sympatykomimetykami.

### ***Zaburzenia nerek i dróg moczowych***

Częstość nieznana: zaburzenia czynności nerek, dyzuria, zatrzymanie moczu. Wystąpienie zatrzymania moczu jest najbardziej prawdopodobne u osób z niedrożnością ujścia pęcherza np. rozrostem gruczołu krokowego.

### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Paracetamol**

Uszkodzenie wątroby może wystąpić u dorosłych po przyjęciu 10 g lub więcej paracetamolu, ale także po zastosowaniu mniejszych dawek. Przyjęcie 5 g lub więcej paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby, jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka (patrz poniżej).

### Czynniki ryzyka:

Jeśli pacjent:

a. długotrwale przyjmuje karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, prymidon, ryfampicynę, ziele dziurawca lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe.

*lub*

b. regularnie nadużywa alkohol.

*lub*

c. prawdopodobnie ma niedobór glutationu, w przypadku zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia HIV, głodu, wyniszczenia.

### Objawy

Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin to: błądź, nudności, wymioty, jądłowstręt, ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików, objawiająca się bólem w okolicy łądzwiowej, krwimocz i białkomocz mogą się rozwinąć nawet

w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

#### Leczenie

W przypadku przedawkowania paracetamolu istotne jest podjęcie natychmiastowego leczenia. Pomimo braku istotnych, wczesnych objawów, pacjentów należy jak najszybciej skierować do szpitala w celu uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej. Objawy mogą ograniczać się do nudności i wymiotów i mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów. Postępowanie przy zatruciu należy prowadzić zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Należy rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego doustnie, jeśli od przyjęcia nie upłynęło więcej czasu niż jedna godzina. Należy oznaczyć stężenie paracetamolu w osoczu po 4 godzinach od przyjęcia paracetamolu lub później (wcześniejsze pomiary nie są wiarygodne). Leczenie N-acetylocysteiną można zastosować do 24 godzin po zastosowaniu paracetamolu, jednakże jest ono najbardziej skuteczne do 8 godzin po przyjęciu. Po tym czasie skuteczność antidotum gwałtownie maleje. W razie konieczności pacjent powinien otrzymać N-acetylocysteinę dożylnie, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeżeli wymioty nie występują, można zastosować doustnie metioninę jako dobry zamiennik w razie dużej odległości do szpitala. Postępowanie z pacjentami z ciężką niewydolnością wątroby po okresie 24 godzin od zatrucia powinno być uzgodnione z ośrodkiem toksykologii klinicznej lub specjalistą hepatologiem.

#### **Kofeina**

##### Objawy

Po przedawkowaniu mogą wystąpić: ból w nadbrzuszu, wymioty, zwiększone oddawanie moczu, tachykardia lub arytmia, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (bezsenna, niepokój ruchowy, podekscytowanie, pobudzenie, zdenerwowanie, drżenie i drgawki).

Należy zauważyć, że ilość tego produktu leczniczego, po której zażyciu wystąpiłyby klinicznie znaczące objawy przedawkowania kofeiny, spowodowałyby ciężkie uszkodzenie wątroby przez paracetamol.

##### Leczenie

Nie ma specyficznej odtrutki, ale można zastosować postępowanie podtrzymujące.

#### **Fenylefryna**

##### Objawy

Przedawkowanie fenylefryny może powodować działania podobne do tych wymienionych w punkcie dotyczącym działań niepożądanych. Ponadto, może wystąpić nadciśnienie i odruchowa bradykardia. W ciężkich przypadkach może wystąpić splątanie, halucynacje, drgawki i arytmia. Jednakże ilość leku, po której zażyciu wystąpiłyby ciężkie objawy przedawkowania fenylefryny, spowodowałyby ciężkie uszkodzenie wątroby przez paracetamol.

##### Leczenie

Leczenie powinno być dostosowane do objawów klinicznych. Ciężkie nadciśnienie może wymagać zastosowania leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne, takich jak fentolamina.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki złożone stosowane w przeziębieniu, połączenia paracetamolu, kod ATC: R05XA01

#### **Paracetamol**

*Działanie przeciwbólowe:* Paracetamol jest najbardziej skutecznym w łagodzeniu bólu somatycznego o niewielkim nasileniu. Paracetamol nie wykazuje działania przeciwzapalnego.

*Działanie przeciwgorączkowe:* Paracetamol zmniejsza gorączkę dzięki mechanizmowi podobnemu do działania salicylanów. Paracetamol zmniejsza temperaturę ciała u pacjentów z gorączką, a rzadko u pacjentów bez gorączki. Lek oddziałuje na podwzgórze powodując zmniejszenie temperatury ciała poprzez rozproszenie ciepła na skutek rozszerzenia obwodowych naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia obwodowego przepływu krwi. Paracetamol obniża gorączkę przez hamowanie działania endogennych pirogenów na ośrodek regulacji temperatury ciała w podwzgórze.

### **Fenylefryna**

Fenylefryna pobudza receptory  $\alpha$ -adrenergiczne oraz wywiera niewielki wpływ na receptory  $\beta$ -adrenergiczne serca. Leki adrenergiczne, zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, działają poprzez pobudzenie receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych mięśni gładkich naczyń krwionośnych powodując zwężenie rozszerzonych tętniczek w błonie śluzowej nosa i zmniejszenie przepływu krwi w obszarze obrzęku. Funkcja trąbki Eustachiusza również ulega poprawie.

### **Kofeina**

Kofeina zwiększa działanie terapeutyczne paracetamolu. Stwierdzono, iż kofeina nieznacznie zwiększa szybkość wchłaniania paracetamolu: kofeina zwiększa AUC i  $C_{max}$  paracetamolu, odpowiednio o 29% i 15%.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

**Paracetamol:** Paracetamol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 40 do 60 min. Po podaniu doustnym bezwzględna biodostępność wynosi 60-70%. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu wzrasta proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem dawki, wskazując na farmakokinetykę liniową.

**Fenylefryna:** Fenylefryna wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, ale jej biodostępność wynosi tylko 38% z uwagi na efekt pierwszego przejścia. Stężenia fenylefryny zwiększają się liniowo wraz ze zwiększeniem dawki. Wskaźnik kumulacji fenylefryny wynosi 1,6 po podaniu wielokrotnym.

**Kofeina:** Kofeina jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia kofeiny w osoczu są osiągane w ciągu 1 godziny. Wraz ze zwiększeniem dawki, AUC wzrasta nieproporcjonalnie wskazując na nieliniową kinetykę. Kofeina wykazuje farmakokinetykę zależną od dawki.

### Dystrybucja i wiązanie z białkami osocza

**Paracetamol:** Paracetamol jest szybko wchłaniany i równomiernie transportowany do większości tkanek w organizmie. Około 25% paracetamolu we krwi wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji osiąga wielkości rzędu 1 l/kg u różnych gatunków. Paracetamol przechodzi przez barierę łożyska ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 0,12. Paracetamol szybko przenika do mleka matek karmiących piersią.

**Fenylefryna:** Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (184-543 l) znacznie przewyższała masę ciała, co wskazuje na kumulację w różnych kompartmentach. Nie są dostępne żadne dane dotyczące stopnia wiązania z białkami. Wydaje się, że lek przenika do mózgu w niewielkim stopniu, a także przenikanie do mleka matki nie odbywa się w znaczącym stopniu.

**Kofeina:** Metyloksantyny w postaci kofeiny są dystrybuowane do wszystkich kompartmentów organizmu. Przenikają przez łożysko oraz do mleka matki. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,4-0,6 l/kg. W stężeniach terapeutycznych, średnio około 60% teofiliny wiąże się z białkami.

### Metabolizm i wydalanie

**Paracetamol:** Paracetamol jest prawie całkowicie wydalany z organizmu w procesie biotransformacji. Paracetamol jest metabolizowany przez system enzymów mikrosomalnych wątroby. Około 80-85% paracetamolu w organizmie ulega sprzęganiu głównie z kwasem glukuronowym oraz w mniejszym

stopniu z kwasem siarkowym. Niewielka ilość paracetamolu jest sprzężana z cysteiną. Niewielka ilość paracetamolu ulega również deacetylacji. W przypadku niedoboru glutationu, powstaje hepatotoksyczny metabolit N-acetylo-p-benzochinoimina. Paracetamol jest wydalany z moczem głównie w postaci glukuronidu paracetamolu, w niewielkiej ilości jako siarczan i merkaptan paracetamolu oraz w postaci niezmienionej. Około 85% dawki paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci wolnej i sprzężonej. Okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi 1,25-3 godzin.

**Fenylefryna:** Fenylefryna w znacznym stopniu ulega biotransformacji w ścianie jelit i w wątrobie, z tego powodu biodostępność wynosi jedynie 38% po podaniu doustnym. Główne szlaki metaboliczne prowadzą do powstawania postaci sprzężonej - siarczanów, wytwarzanych w dużej ilości w ścianach jelit oraz w procesie oksydacyjnej deaminacji z udziałem monoaminooksydazy. W pewnym stopniu zachodzi również glukuronidacja fenylefryny. Fenylefryna, zarówno w postaci niezmienionej, jak i metabolitów, jest niemal całkowicie wydalana z moczem. Po podaniu doustnym jedynie niewielkie ilości leku są wydalane w postaci niezmienionej - 2,6%. Okres półtrwania w fazie eliminacji fenylefryny może wynosić od 2,1 do 3,4 godzin.

**Kofeina:** Metyloksantyny w postaci kofeiny są wydalane głównie na drodze metabolizmu w wątrobie. Jedynie około 5% przyjętej kofeiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Kofeina jest metabolizowana u ludzi na drodze demetylacji do 1- i 7-metyloksantyny, 1,7-dimetyloksantyny i kwasu 1,3-dimetylomoczowego oraz utleniania w pozycji 8. U ludzi główny szlak prowadzi poprzez powstanie paraksantyny (1,7-dimetyloksantyny), głównego metabolitu wydalanego z moczem, 1-metyloksantyny, kwasu 1-metylomoczowego i acetylowanej pochodnej uracylu. W metabolizmie kofeiny biorą udział co najmniej cztery ludzkie izoenzymy CYP. Ilość kofeiny wydalanej w postaci niezmienionej w moczu jest niewielka i wynosi 1,2-3,0%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 1 do 4 godzin u różnych gatunków.

#### Kinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

**Paracetamol:** Zaburzenia wydalania paracetamolu stwierdzono u pacjentów z zapaleniem wątroby, ale nie wpływało to na maksymalne stężenia w osoczu. Metabolity paracetamolu w postaci siarczanów i glukuronidów kumulują się głównie u pacjentów z niewydolnością nerek.

**Fenylefryna:** Brak dostępnych danych dotyczących kinetyki w przypadku niewydolności nerek. Natomiast, ponieważ jedynie 16% dawki doustnej fenylefryny wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin, zmniejszenie czynności nerek może prawdopodobnie znacznie obniżać klirens fenylefryny, wydłużając okres półtrwania oraz powodując kumulację i związane z tym wystąpienie działań niepożądanych. Ponieważ po podaniu doustnym fenylefryna jest w znacznym stopniu metabolizowana w ścianach jelit oraz w mniejszej ilości w wątrobie, jest mało prawdopodobne, aby niewydolność wątroby powodowała istotne zmiany po podaniu doustnym.

**Kofeina:** Metabolizm kofeiny nie jest znacząco zmieniony w przypadku marskości wątroby.

#### Kinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

**Paracetamol:** Wiek pacjentów nie wpływał na stężenie paracetamolu w osoczu. Metabolity paracetamolu w postaci siarczanów i glukuronidów kumulowały się w niewielkim stopniu u pacjentów w podeszłym wieku w grupie kontrolnej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio 2,7 h niezależnie od wieku lub płci. Objętość dystrybucji zmniejszała się wraz z wiekiem u obu płci. Klirens paracetamolu zmniejszał się wraz z wiekiem u obu płci, a różnice były na granicy istotności.

**Fenylefryna:** Dostępnych jest niewiele danych dotyczących kinetyki fenylefryny u osób w podeszłym wieku. W jednym badaniu obserwowany okres półtrwania wynosił 8,1 h i był około 45% dłuższy u osób w podeszłym wieku, a pozorna objętość dystrybucji była większa o około 25%. Mimo iż dzieci stosują leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej w znacznych ilościach, nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże, wydalanie przez nerki może być zaburzone u bardzo małych dzieci.

**Kofeina:** Porównując farmakokinetykę kofeiny u młodych zdrowych ochotników i u osób w podeszłym wieku, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, stężenie maksymalne oraz procent dawki dostępnej ogólnoustrojowo po podaniu doustnym były zasadniczo takie same w obu grupach. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieścił się w zakresie od 2,27 do 9,87 h. Średnia objętość dystrybucji była znacznie niższa u pacjentów w podeszłym wieku.



**Leczenie skojarzone paracetamolem, kofeiną i fenylefryną** potwierdza zarówno porównywalne właściwości farmakokinetyczne tych leków oraz zwiększoną skuteczność farmakodynamiczną tego połączenia, w którym poszczególne substancje wzajemnie się uzupełniają. Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji w tym połączeniu uważa się za niewielkie. Brak jest dostępnych danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko toksyczności tego połączenia w porównaniu do toksyczności poszczególnych leków, oprócz zwiększonej odpowiedzi farmakodynamicznej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przedkliniczne dane literaturowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania tych substancji czynnych nie ujawniły żadnych konkretnych i jednoznacznych wniosków, które są istotne w kwestii zalecanego dawkowania produktu leczniczego i które nie były wcześniej wymienione w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **Paracetamol**

Toksyczność paracetamolu była szczegółowo przebadana u licznych gatunków zwierząt. Badania przedkliniczne u szczurów i myszy wykazały ostrą toksyczność (LD50) po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącą, odpowiednio 3,7 g/kg i 338 mg/kg. Badania toksyczności przewlekłej u tych gatunków po podaniu dawek wielokrotnych znacznie przekraczających dawki zalecane u ludzi wykazały występowanie zwyrodnienia i martwicę tkanki wątrobowej, limfatycznej, nerek i zmiany w morfologii krwi. Uważa się, że metabolity odpowiedzialne za te działania stwierdzono także u ludzi. Z tego powodu nie należy przyjmować paracetamolu przez długi okres czasu i w dawkach większych niż zalecane. Stosowanie paracetamolu w dawkach zalecanych nie jest związane z ryzykiem działania genotoksycznego lub rakotwórczego. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu paracetamolu na zarodek i płód. Nie są dostępne konwencjonalne badania z zastosowaniem obecnie przyjętych standardów oceny toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Ostonka kapsułki – wieczko:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

*Ostonka kapsułki – korpus:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister miękki OPA/Aluminium/PVC/pelur/Aluminium/PVC/PVAC: 36 miesięcy

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium: 21 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

- Blister miękki OPA/Aluminium/PVC/pelur/Aluminium/PVC/PVAC lub
- Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Blistry pakowane są w tekturowe pudełka.

Wielkość opakowań: 10, 12, 20 lub 24 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23236

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.05.2016 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.09.2019