

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agrypin, 325 mg + 30 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*) i 10 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphani hydrobromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 3,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Tabletkę powlekane, barwy białej do jasnokremowej, podłużne, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie objawów przeziębienia, grypy, stanów grypopodobnych, zapalenia zatok przynosowych (gorączka, katar, kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśniowe i kostno-stawowe).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: doustnie, 2 tabletkę od 3 do 4 razy na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek na dobę (odpowiadającej 2600 mg paracetamolu, 240 mg pseudoefedryny chlorowodoru i 80 mg dekstrometorfanu bromowodoru).

Dzieci w wieku 6 do 12 lat: doustnie, 1 tabletkę 3-4 razy na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 4 tabletkę na dobę (odpowiadającej 1300 mg paracetamolu, 120 mg pseudoefedryny chlorowodoru i 40 mg dekstrometorfanu bromowodoru).

Jeśli objawy nasilą się lub nie ustąpią po 3 dniach pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Jednoczesne stosowanie innych leków zawierających paracetamol
- Stosowanie inhibitorów MAO i okres do 2 tygodni od zaprzestania ich przyjmowania
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienna serca
- Choroba alkoholowa
- Astma oskrzelowa

Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu przez osoby z niewydolnością wątroby, nadużywające alkoholu oraz głodzone stwarza ryzyko uszkodzenia wątroby. Ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, rozedmą płuc, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, rozrostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, cukrzycą oraz u stosujących leki przeciwłękowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki sympatykomimetyczne, tj. zmniejszające przekrwienie, hamujące apetyt i leki psychostymulujące podobne do amfetaminy. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób przyjmujących leki przeciwwrzepkowe. Produktu nie należy stosować w przypadku przewlekłego kaszlu z odkrztuszaniem wydzieliny. Produktu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością oddechową, astmą oskrzelową oraz u chorych z ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej. W czasie przyjmowania produktu nie wolno pić alkoholu. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Zespół serotoninowy

Podczas jednoczesnego podawania dekstrometorfanu i leków o działaniu serotoninergicznym, takich jak leki selektywnie hamujące wychwyty zwrotne serotoniny (SSRI), leki osłabiające metabolizm serotoniny [w tym inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)] oraz inhibitory CYP2D6, odnotowano działanie serotoninergiczne, w tym wystąpienie mogącego zagrażać życiu zespołu serotoninowego.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy przerwać leczenie produktem Agrypin.

Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania pseudoefedryny odnotowano kilka przypadków niedokrwiennego zapalenia jelita grubego. Jeśli u pacjenta wystąpi nagły ból brzucha, krwawienie z odbytu lub inne objawy świadczące o rozwoju niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, należy odstawić pseudoefedrynę, a pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego

Podczas stosowania pseudoefedryny zgłaszano przypadki niedokrwiennego neuropatii nerwu wzrokowego. Należy zaprzestać podawania pseudoefedryny, jeśli u pacjenta wystąpi nagła

utrata wzroku lub pogorszenie ostrości widzenia, np. w postaci mroczków.

Dzieci i młodzież

W przypadku przedawkowania u dzieci mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym zaburzenia neurologiczne. Należy doradzić opiekunom, aby nie podawali dawki większej niż zalecana.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

Produktu leczniczego nie należy stosować równocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol. Leki przyspieszające opróżnianie żołądka (np. metoklopramid) przyspieszają wchłanianie paracetamolu, natomiast leki opóźniające jego opróżnianie (np. propantelina), mogą opóźnić wchłanianie paracetamolu. Stosowanie paracetamolu jednocześnie z lekami z grupy inhibitorów MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami, może wywołać stan pobudzenia i gorączkę. Równoczesne stosowanie paracetamolu z zydowudyną (AZT) może nasilać toksyczne działanie zydowudyny na szpik kostny. Paracetamol może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).

Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, tj. niektóre leki nasenne lub leki przeciwpadaczkowe, np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, jak również ryfampicyna może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu. Picie alkoholu podczas leczenia paracetamolem prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu wywołującego martwicę komórek wątrobowych, co w następstwie może doprowadzić do niewydolności wątroby. Podawanie paracetamolu w skojarzeniu z chloramfenikolem może spowodować zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Pseudoefedryna

Stosowanie jednocześnie z albuterolem może nasilać działanie obkurczające naczynia krwionośne. Nie stosować jednocześnie z amitryptyliną oraz sympatykomimetykami. Jednoczesne stosowanie z innymi sympatykomimetykami tj. leki zmniejszające przekrwienie, hamujące apetyt i leki psychostymulujące podobne do amfetaminy może wywołać podwyższenie ciśnienia krwi. Chlorek amonu poprzez alkalizację moczu zwiększa zwrotną resorpcję metabolitów pseudoefedryny w nerkach i wydłuża czas jej działania.

Leki zobojętniające mogą zwiększać wchłanianie pseudoefedryny. Inhibitory MAO powodują wolniejszą eliminację pseudoefedryny z ustroju i zwiększają jej biodostępność. Pseudoefedryna zmniejsza działanie leków przeciwnadciśnieniowych i może modyfikować działanie glikozydów naparstnicy. Nie stosować jednocześnie z furazolidonem.

Dekstrometorfan

Nie stosować z inhibitorami MAO.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie należy stosować produktu leczniczego w ciąży.

Nie stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przyjmując produkt leczniczy Agrypin należy zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana (brak możliwości oceny na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: przyspieszenie akcji serca (tachykardia)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: granulocytopenia, agranulocytoza, małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty

Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek, kamica moczowa, mogą wystąpić zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu, zwłaszcza u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: skórne reakcje alergiczne, zaczerwienienie skóry, wysypka

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nieznaczne podwyższenie ciśnienia krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości typu I: obrzęk alergiczny, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: napad astmy oskrzelowej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: uszkodzenie wątroby występujące najczęściej w wyniku przedawkowania

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: omamy (szczególnie u dzieci)

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego

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

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt zawiera trzy substancje czynne. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jednej lub wszystkich substancji.

Przedawkowanie paracetamolu:

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku, kilkunastu godzin objawy takie jak nudności, wymioty, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub większej należy sprowokować wymioty, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Należy podać doustnie 60-100 g węgla aktywnego, najlepiej rozmieszanego z wodą. Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wartość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od zażycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami będzie konieczne. Jeśli oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi nie jest możliwe, a prawdopodobna przyjęta dawka paracetamolu była duża, należy wdrożyć bardziej intensywne leczenie odtrutkami: należy podać 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie N-acetylocysteiną i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach. Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

Przedawkowanie pseudoefedryny:

Po przedawkowaniu pseudoefedryny mogą wystąpić objawy wynikające z nadmiernego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, drażliwość, niepokój, drżenia. Może wystąpić oczopląs, zaburzenia snu, nudności i wymioty, rzadko omamy. Obserwowano podwyższenie ciśnienia tętniczego, tachykardię, drgawki, trudności w oddawaniu moczu oraz niewydolność oddechową. Eliminację pseudoefedryny można przyspieszyć stosując diurezę forsowaną lub dializoterapię.

Przedawkowanie dekstrometorfanu:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie dekstrometorfanu może się wiązać z nudnościami, wymiotami, dystonią, pobudzeniem, splątaniem, sennością, osłupieniem, oczopląsem, kardiotoxycywnością (tachykardia, nieprawidłowe EKG z wydłużeniem odstępu QTc), ataksją, psychozą toksyczną z omamami wzrokowymi, wzmożoną pobudliwością.

W razie dużego przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: śpiączka, depresja oddechowa, drgawki.

Leczenie

- Pacjentom bez objawów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę dekstrometorfanu w ciągu poprzedniej godziny, można podać węgiel aktywny.
- U pacjentów, którzy przyjęli dekstrometorfan i wystąpiło u nich uspokojenie lub śpiączka, można rozważyć zastosowanie naloksonu, w dawkach zwykle stosowanych w leczeniu przedawkowania opioidów. Jeśli wystąpią drgawki, można zastosować benzodiazepiny, a w razie wystąpienia hipertermii wynikającej z zespołu serotoninowego - benzodiazepiny i zewnętrzne ochładzanie.

Ponadto mogą wystąpić: zawroty głowy, letarg.

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, produkty złożone zawierające paracetamol (bez psycholeptyków), kod ATC: N 02 BE 51.

Produkt leczniczy działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo, przeciwkaszlowo, przywraca drożność przewodów nosowych i ująć zatok przynosowych. Działanie to wynika z właściwości farmakodynamicznych substancji czynnych:

Paracetamol

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Hamuje syntezę prostaglandyn w wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, które zaznacza się podwyższeniem progu bólowego. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu jest odpowiedzialne za działanie przeciwgorączkowe. Nie hamuje agregacji płytek krwi.

Pseudoefedryna

Pseudoefedryna jest dekstroizomerem efedryny, wykazującym ok. 1/4 jej siły działania na naczynia krwionośne. W dawkach o podobnym działaniu obkurczającym naczynia jej działanie rozszerzające oskrzela jest około połowę słabsze od efedryny. Stymuluje receptory alfa-adrenergiczne mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, w wyniku czego następuje skurcz tętniczek końcowych i zmniejsza się przekrwienie błony śluzowej nosa.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan jest D-izomerem analogu kodeiny, leworfanolu. Działa na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym poprzez zmniejszenie wrażliwości receptorów na bodźce z dróg oddechowych. Ma również niewielkie właściwości przeciwbólowe. W zwykle stosowanych dawkach nie wykazuje znamienego zmniejszenia częstości oddechów. Dekstrometorfan może powodować niewielkie podwyższenie ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga przeciętnie po upływie 1 godz. Jest słabo wiązany z białkami osocza, w dawkach terapeutycznych w ok. 25%. Biologiczny okres półtrwania u dorosłych wynosi 1,6 do 3,8 godz. Czas działania przeciwbólowego określa się na 4-6 godz., a przeciwgorączkowego na 6-8 godz. Część paracetamolu, około 2 do 4%, wydalana jest w postaci nie zmienionej przez nerki. Zasadniczą

drogą eliminacji leku jest jego biotransformacja w wątrobie. Głównym metabolitem paracetamolu u dorosłych jest połączenie z kwasem glukuronowym, a u dzieci z siarkowym. Powstający w niewielkiej ilości hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina szybko sprzęgany jest z glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu w przypadku zażycia dużych dawek paracetamolu. Zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać powodując nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie, co może doprowadzić do uszkodzenia i martwicy hepatocytów oraz ostrej niewydolności wątroby.

Pseudoefedryna

Wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w surowicy występuje po 1,5 godziny. Działanie obkurczające błonę śluzową nosa występuje po około 30 minutach od podania. Działanie maksymalne występuje po 30-60 min. Działanie utrzymuje się do 4 godzin. Przyjmowanie posiłków nie wykazuje większego wpływu na wchłanianie. Metabolizowana z udziałem monoaminooksydazy. Wydalana w 70-90% z moczem w niezmienionej postaci.

Dekstrometorfan

Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego. Ze względu na osobnicze różnice w metabolizmie deksrometorfanu osiągnięte maksymalne stężenia są bardzo zmienne. Stężenie maksymalne w surowicy występuje po ok. 2 godzinach od podania 30 mg deksrometorfanu drogą doustną. Działanie przeciwkaszlowe występuje po ok. 15-30 min. i utrzymuje się przez około 4 godziny. Dekstrometorfan jest metabolizowany w wątrobie poprzez N- i O-demetylację, a następnie wiązanie do siarczanu lub glukuronianu. Jest wydalany w postaci niezmienionej oraz metabolitów z moczem (do 56 % podanej dawki).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych literaturowych dla produktu złożonego.

Paracetamol: w dawkach od 4 do 20-krotnie większych niż maksymalna dopuszczalna dawka dobowa nie wywoływał działania teratogennego u myszy oraz u szczurów. Zaobserwowano natomiast zaburzenia spermatogenezy i zanik jąder u szczurów.

Pseudoefedryna: brak wystarczających danych literaturowych.

Dekstrometorfan: brak wystarczających danych literaturowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwas stearynowy

Krospowidon

Powidon K-25

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 6000

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, w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC//Aluminium w tekturowym pudełku.

10 szt. – 1 blister po 10 szt.

12 szt. – 1 blister po 12 szt.

20 szt. – 2 blistry po 10 szt.

24 szt. – 2 blistry po 12 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22153

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 październik 2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 listopad 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO