

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gripex Noc, produkt złożony, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera jako substancje czynne:

<i>Paracetamolum</i> (paracetamol)	500 mg
<i>Pseudoephedrini hydrochloridum</i> (chlorowodorek pseudoefedryny)	30 mg
<i>Dextromethorphani hydrobromidum</i> (bromowodorek dekstrometorfanu)	15 mg
<i>Chlorpheniramini maleas</i> (maleinian chlorfeniraminy)	2 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągłe tabletki powlekane barwy niebieskiej, z czarnym napisem „Gripex N” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Łagodzenie objawów przeziębienia, grypy i stanów grypopodobnych takich jak: gorączka, katar, kichanie, obrzęk błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, suchy kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśniowe i kostno-stawowe.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 lub 2 tabletki przed snem (nie stosować więcej niż 8 tabletek na dobę).

##### Sposób podawania

Podanie doustne

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1. Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Ciężka niewydolność wątroby lub nerek. Wirusowe zapalenie wątroby. Ciężkie nadciśnienie tętnicze. Niestabilna choroba wieńcowa. Choroba alkoholowa. Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub zydowudyny. Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

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

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób:

- z niewydolnością wątroby;
- z niewydolnością nerek;
- przyjmujących leki przeciwzakrzepowe – wskazane jest zmniejszenie dawki terapeutycznej o połowę;
- z chorobą wieńcową, arytmia, nadciśnieniem tętniczym, podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym (jaskrą), padaczką, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, cukrzycą;
- z astmą oskrzelową, przewlekłym nieżytem oskrzeli, rozedmą płuc.

W okresie przyjmowania produktu leczniczego Gripex Noc nie wolno pić alkoholu ze względu na ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby. Szczegółe ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób niedożywionych i regularnie pijących alkohol.

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometorfanu oraz uzależnienia od niego. 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.

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6. 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 dekstrometorfanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5). W przypadku utrzymywania się kaszlu dłużej niż 7 dni, a gorączki dłużej niż 3 dni od rozpoczęcia przyjmowania tego leku, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Zawarty w produkcie leczniczym chlorowodorek chlorfeniraminu wywołuje senność, w związku z czym lek należy przyjmować wyłącznie przed snem.

##### Zespół serotoninowy

Podczas jednoczesnego podawania dekstrometorfanu i leków o działaniu serotoninergicznym, takich jak leki selektywnie hamujące wychwyty zwrotny 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 Gripex Noc.

##### Ciężkie reakcje skórne

Po zastosowaniu produktów zawierających pseudoefedrynę mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis). Ostra osutka krostkowa może wystąpić w ciągu pierwszych 2 dni leczenia, razem z gorączką oraz licznymi, małymi, zwykle niepęcherzykowymi krostkami pojawiającymi się na obrzmiałych zmianach rumieniowych i głównie umiejscowionymi w zgięciach skóry, na tułowie i na kończynach górnych. Pacjentów należy uważnie obserwować. Jeśli wystąpią takie objawy, jak gorączka, rumień lub pojawienie się licznych niewielkich krostek, należy odstawić produkt Gripex Noc i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### 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 niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego. Należy zaprzestać podawania pseudoefedryny, jeśli u pacjenta wystąpi nagła utrata wzroku lub pogorszenie ostrości widzenia, np. w postaci mroczków.

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.

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

Interakcje występujące pomiędzy produktem leczniczym Gripex Noc a innymi lekami wynikają z interakcji właściwych dla jego substancji czynnych, czyli paracetamolu, pseudoefedryny, dekstrometorfanu i chlorfeniraminu.

Produktu leczniczego Gripex Noc nie należy stosować:

- z innymi lekami zawierającymi paracetamol, dekstrometorfan, pseudoefedrynę lub chlorfeniraminę;
- z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami (możliwość nasilenia działania wszystkich substancji czynnych zawartych w produkcie, poprzez hamowanie ich metabolizmu w wątrobie);
- w trakcie terapii zydowudyną (leukopenia);
- z alkoholem. W okresie przyjmowania produktu leczniczego Gripex Noc nie wolno pić alkoholu ze względu na ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby. Szczególnie ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób niedożywionych i regularnie pijących alkohol (patrz punkt 4.4).

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.

Gripex Noc może modyfikować także działanie:

- leków przeciwzakrzepowych (warfaryny, kumaryny) i prowadzić do nasilenia ich działania przeciwzakrzepowego (pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie

mogą przyjmować paracetamol w dawce nie większej niż 2 g na dobę - połowa zalecanej dawki terapeutycznej - nie dłużej niż kilka dni);

- leków hipotensyjnych i glikozydów naparstnicy (zmniejszenie działania hipotensyjnego, możliwość wystąpienia arytmii);
- doustnych leków przeciwcukrzycowych (nasilenie ich działania);
- środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) takich jak leki nasenne, leki przeciwbólowe z grupy opioidów (nasilenie ich działania);
- leków neuroleptycznych (haloperydolu i innych pochodnych butyrofenonu), leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna) i innych leków hamujących aktywność cytochromu P450IID6 (nasilenie ich działania i zwiększenie toksyczności);
- leków indukujących enzymy wątrobowe (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital), (zwiększenie ryzyka hepatotoksyczności);
- dihydroergotaminy, leku blokującego receptory  $\alpha$ -adrenergiczne (wzrost ciśnienia tętniczego krwi).

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).

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

Produktu leczniczego Griplex Noc nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

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

W czasie stosowania produktu leczniczego nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

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 ( $< 1/10\ 000$ )
nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Paracetamol:

Rzadko:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość niehemolityczna, zahamowanie funkcji szpiku kostnego, małopłytkowość;

Zaburzenia serca / Zaburzenia naczyniowe: obrzęki;

Zaburzenia przewodu pokarmowego: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, krwotok, bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: nefropatie i tubulopatie.

Paracetamol to lek powszechnie stosowany, a doniesienia odnośnie do działań niepożądanych są rzadkie i zwykle związane z przedawkowaniem.

Obserwowano pojedyncze przypadki nekrolizy naskórka, zespołu Stevensa-Johnsona, rumienia wielopostaciowego, obrzęku krtani, wstrząsu anafilaktycznego i zawrotów głowy.

Działania nefrotoksyczne są rzadkie, nie odnotowano ich związku z dawkami terapeutycznymi, poza przypadkami przewlekłego stosowania leku.

Pseudoefedryna:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: niedokrwiennie zapalenie jelita grubego

Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego

Działania niepożądane wynikające z obecności pseudoefedryny w produkcie leczniczym: niestrawność, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zaczerwienienia i wysypki, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, zawroty głowy, wzmożone pragnienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, niepokój, bezsenność, rzadko niekontrolowane wydalanie moczu, osłabienie mięśni, drżenia, lęk, omamy, trombocytopenia.

Dekstrometorfan:

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości;

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: umiarkowane zmęczenie, zawroty głowy;

Bardzo rzadko: senność, omamy, rozwój uzależnienia, w razie nadużywania;

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, problemy żołądkowo-jelitowe, wymioty.

Maleinian chlorfeniraminu:

Często:

Zaburzenia układu nerwowego: depresja ośrodkowego układu nerwowego w postaci senności, nudności i osłabienia mięśniowego, które u części pacjentów znikają po 2-3 dniach leczenia; dyskinezy w obrębie twarzy, zaburzenia koordynacji (sztywność), drżenia, parestezje;

Zaburzenia oka: widzenie nieostre, podwójne widzenie;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: suchość błony śluzowej nosa i gardła, wysychanie błon śluzowych;

Zaburzenia żołądka i jelit: suchość w jamie ustnej, utrata apetytu, zmiany dotyczące odczuwania smaków i zapachów, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu), które mogą ulec zmniejszeniu przy stosowaniu łącznie z pokarmem;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nasilone pocenie;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu i (lub) trudności z oddawaniem moczu;

Niezbyt często lub rzadko:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: rzadko zaburzenia morfologii krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna lub trombocytopenia), z objawami takimi jak nietypowe krwawienie, bóle gardła lub zmęczenie

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne (kaszel, trudności z połykaniem, szybkie bicie serca, świąd, opuchnięcie powiek lub okolic oczu, twarzy, języka, duszność, zmęczenie itp.), nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość krzyżowa na podobne leki;

Zaburzenia układu nerwowego: niekiedy pobudzenie paradoksalne, szczególnie przy stosowaniu dużych dawek u dzieci lub osób w podeszłym wieku, charakteryzujące się niepokojem, bezsennością, nerwowością, majaczeniem, kołataniem serca a także drgawkami;

Zaburzenia ucha i błędnika: szумы uszne, ostre zapalenie błędnika;

Zaburzenia serca: na ogół przy przedawkowaniu; zaburzenia rytmu serca, kołatanie, tachykardia;

Zaburzenia naczyniowe: hipotensja, nadciśnienie, obrzęki;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: ucisk w klatce piersiowej, sapanie;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: rzadko może rozwinąć się: cholestaza, zapalenie wątroby lub inne zaburzenia czynności wątroby (łącznie z bólami w nadbrzuszu lub brzuchu, ciemnym zabarwieniem moczu, itp.);

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: impotencja, krwawienia między-miesiączkowe.

#### **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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty, bladość, bóle w obrębie jamy brzusznej, nadmierna senność, uszkodzenie nerek i wątroby.

Konsekwencje przedawkowania produktu leczniczego Gripex Noc wiążą się przede wszystkim z hepatotoksycznością paracetamolu mogącą wystąpić po jednorazowym przyjęciu powyżej 7,5 g substancji (15 tabletek). Pomoc doraźna polega na płukaniu żołądka, lub chociaż na wywołaniu wymiotów (do 1 godziny po przedawkowaniu). Dalsze leczenie polega na podaniu N-acetylocysteiny

jako antidotum. Należy wykonać następujące badania laboratoryjne: pomiar stężenia w surowicy paracetamolu, AspAT, AlAT, bilirubiny, kreatyniny, mocznika, glukozy i elektrolitów.

Dawkowanie N-acetylocysteiny:

dożylnie - 150 mg/kg mc. (w 200 ml 5% roztworu glukozy w ciągu 15 minut), następnie 50 mg/kg mc. (w 500 ml w ciągu 4 godzin) i 100 mg/kg mc. (w 1000 ml w ciągu 16 godzin).

doustnie - 140 mg/kg mc. jednorazowo, następnie 70 mg/kg mc. co 4 godziny (w sumie 72 godziny).

W przypadkach bardzo ciężkich zatruc może zachodzić konieczność zastosowania dializy.

Dekstrometorfan

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie dekstrometorfanu może się wiązać z nudnościami, wymiotami, dystonią, pobudzeniem, splątaniem, sennością, osłupieniem, oczopląsem, kardiotoksycznością (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.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paracetamol w mieszaninach, kod ATC: N 02 BE 51.

W skład produktu leczniczego Gripex Noc wchodzi cztery substancje czynne, których skojarzone działanie zapewnia złagodzenie typowych objawów przeziębienia i grypy.

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, zapobiega tworzeniu się prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Skutkiem tego oddziaływania jest spadek wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się zmniejszeniem wrażliwości na ból. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu wywołuje działanie przeciwgorączkowe. W przeciwieństwie do leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Pseudoefedryna jest sympatykomimetykiem, dekstroizomerem efedryny. Pobudza receptory  $\alpha$ -adrenergiczne zlokalizowane w mięśniówce gładkiej tętniczek oporowych i zatok żylnych śluzówki nosa i zatok przynosowych. W wyniku tego następuje ich skurcz i zmniejszenie obrzęku oraz przekrwienia błony śluzowej.

Chlorfeniramina pochodna propyloaminy, hamuje działanie endogennej histaminy przez blokowanie receptorów histaminowych H1. Łagodzi to objawy histaminozależne takie jak: wyciek wydzieliny śluzowej z nosa, świąd, kichanie, łzawienie oczu. Wykazuje również działanie antycholinergiczne hamując odpowiedź na acetylocholinę, która wywołana jest poprzez aktywację receptora muskarynowego. Stanowi to dodatkowy czynnik zmniejszający wydzielanie śluzu przez gruczoły śluzowe śluzówki nosa. Chlorfeniramina, jak większość leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, działa uspokajająco i nasennie. Działanie to wynika z łatwego przechodzenia substancji przez barierę krew-mózg oraz wysokiego powinowactwa do receptorów histaminowych H1 i serotoninergicznych zlokalizowanych w OUN.

Dekstrometorfan to izomer D analogu kodeiny leworfanolu. Zmniejsza wrażliwość na bodziec kaszlowy oddziałując na grupę neuronów zlokalizowanych w rdzeniu przedłużonym (tzw. „ośrodek kaszlu”), najprawdopodobniej poprzez receptory opioidowe  $\sigma$ . Łagodzi przez to podrażnienie dróg oddechowych nadmiernym odruchem kaszlowym. Mimo budowy podobnej do opioidów, dekstrometorfan w dawkach terapeutycznych nie wywiera działania przeciwbólowego ani nie powoduje uzależnień.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie ok. 1 godziny. Jest słabo wiązany z białkami osocza (w dawkach terapeutycznych w 25%-50%). Biologiczny okres półtrwania leku wynosi 2 do 4 godzin.

Czas działania przeciwbólowego określa się na 4-6 godzin, a przeciwgorączkowego na 6-8 godzin. Zasadniczą drogą eliminacji leku jest jego biotransformacja w wątrobie. Tylko niewielka jego część (2-4%) wydalana jest w postaci niezmienionej przez nerki. Głównym metabolitem paracetamolu (ok. 90%) u dorosłych jest połączenie z kwasem glukuronowym, a u dzieci także z siarkowym. Powstający w niewielkiej ilości hepatotoksyczny metabolit pośredni, N-acetylo-p-benzochinoimina, (ok. 5%) wiąże się z wątrobowym glutationem, a następnie w połączeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym wydalany jest z moczem.

Pseudoefedryna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Działanie terapeutyczne występuje 15-30 minut po podaniu i utrzymuje się przez około 4 godzin. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 2 godzin. Biologiczny okres półtrwania wynosi dla pseudoefedry 9-16 godzin i zależy od pH moczu (w odczynie kwaśnym skraca się, w zasadowym wydłuża nawet do 50 godzin). Aktywnym metabolitem pseudoefedryny wykazującym również działanie sympatykomimetyczne jest norpseudoefedryna. Pseudoefedryna wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej (70-90%) i jako norpseudoefedryna (1-6%).

Chlorfeniramina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Działanie terapeutyczne występuje 15-30 minut po podaniu i utrzymuje się przez 4-6 godzin. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2-3 godzinach. Chlorfeniramina ulega biotransformacji w wątrobie do nieaktywnych pochodnych demetylowanych. Około 50% przyjętej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 12 godzin od przyjęcia leku, w postaci metabolitów i w niewielkim stopniu w postaci niezmienionej.

### Dekstrometorfan

Dekstrometorfan szybko wchłania się z przewodu pokarmowego.

Działanie przeciwkaszlowe występuje w ciągu 15-30 minut po podaniu i utrzymuje się przez 4 do 6 godzin.

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYD2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę dekstrometorfanu u ochotników ludzkich. Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany dekstrometorfan 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 niezmieniona postać dekstrometorfanu. Wydalany jest z moczem w połączeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Biologiczny okres półtrwania wynosi 3-4 godziny.

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

Literaturowe dane przedkliniczne odnośnie składników produktu leczniczego nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka.

Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu paracetamolu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana

Powidon

Kwas stearynowy

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Błękit brylantowy, lak (E 133)

Indygotyna, lak (E 132)

Skład otoczki:

Polidekstroza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Błękit brylantowy (E 133)

Triacetyna

Makrogol 8000

Makrogol 400

Tusz do nadruku:

Opacode Black S-1-17823:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Alkohol n-butyłowy

Alkohol izopropylowy

Amonu wodorotlenek

Glikol propylenowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata dla produktu zapakowanego w saszetki z laminatu papier/PE/Aluminium/PE oraz blister z folii PVC250/PVDC40/Aluminium.

3 lata dla produktu zapakowanego w blistry z folii PVC250/PVDC90/Aluminium, PVC250/PVDC120/Aluminium, PVC250/PVDC135/Aluminium.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC250/PVDC40/Aluminium, PVC250/PVDC90/Aluminium, PVC250/PVDC120/Aluminium, PVC250/PVDC135/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Saszetki z laminatu papier/PE/Aluminium/PE w tekturowym pudełku.

6 tabletek (3 saszetki po 2 szt.)  
6 tabletek (1 blister po 6 szt.)  
12 tabletek (1 blister po 12 szt.)  
12 tabletek (2 blistry po 6 szt.)

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

Brak specjalnych wymagań.

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

US Pharmacia Sp. z o.o.  
ul. Ziębicka 40  
50-507 Wrocław

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

Pozwolenie nr 9602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2002 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2012 r.

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