

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa (E 110), Allura red AC (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane barwy pomarańczowej, okrągłe, z czarnym nadrukiem Gripex po jednej stronie.

### 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

##### Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

2 tabletki od 3 do 4 razy na dobę. Nie należy przekraczać dawki 8 tabletek na dobę.

Dzieci w wieku 6 do 12 lat:

1 tabletki 3-4 razy na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 4 tabletki 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.
- Jednoczesne stosowanie innych leków zawierających paracetamol.
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) i okres do 2 tygodni od zaprzestania ich przyjmowania.

- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Ciężka ostra lub przewlekła choroba nerek lub niewydolność nerek.
- Choroba niedokrwienne 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 leczniczego 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 przeciwzakrzepowe.

Nie należy stosować w przypadku przewlekłego kaszlu z odkrztuszaniem wydzieliny.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością oddechową, astmą oskrzelową oraz u chorych z ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej.

W okresie przyjmowania produktu leczniczego Gripex nie wolno pić alkoholu (patrz punkt 4.5).

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).

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 wychwyt 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.

#### 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 tułowiu 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 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.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) i zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (ang. reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS).

Zgłaszano przypadki PRES i RCVS podczas stosowania produktów zawierających pseudoefedrynę (patrz punkt 4.8). Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z ciężkim lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub z ciężką ostrą lub przewlekłą chorobą nerek/niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Należy przerwać stosowanie pseudoefedryny i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: nagły, silny ból głowy lub piorunujący ból głowy, nudności, wymioty, splątanie, drgawki i (lub) zaburzenia widzenia. Większość zgłoszonych przypadków PRES i RCVS ustąpiła po przerwaniu leczenia i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

#### 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. W przypadku przedawkowania tego leku – patrz punkt 4.9.

#### Czas stosowania

Należy poinformować pacjenta, że powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy nasiliły się lub nie ustąpią po 3 dniach.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ze względu na zawartość barwników azowych (żółcień pomarańczowa, Allura red AC (E 129) lek może powodować reakcje alergiczne.

### **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 opóźniać 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 reabsorpcję 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 furazolidyną.

### Dekstrometorfan

Nie stosować z inhibitorami MAO.

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dekstremetorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dekstremetorfanu (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 dekstremetorfanu 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 dekstremetorfanu wywołują również amidaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dekstremetorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dekstremetorfanu.

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

##### Ciąża

Produktu Gripex nie należy stosować w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie stosować w okresie karmienia piersią.

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

W okresie stosowania produktu leczniczego 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: granulocytopenia, agranulocytoza, małopłytkowość

##### Zaburzenia układu immunologicznego

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

##### Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: omamy (szczególnie u dzieci)

##### Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4), zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (RCVS) (patrz punkt 4.4), senność, zawroty głowy

##### Zaburzenia serca

Częstość nieznana: przyspieszenie akcji serca (tachykardia)

##### Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nieznaczne podwyższenie ciśnienia krwi

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

Bardzo rzadko: napad astmy oskrzelowej

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty

Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: uszkodzenie wątroby występujące najczęściej w wyniku przedawkowania

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: skórne reakcje alergiczne, zaczerwienienie skóry, wysypka

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

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie

#### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niedokrwienna 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

faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy 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 spowodować 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, splątaniem, sennością, pobudzeniem, wzmożoną pobudliwością, psychozą toksyczną z omamami wzrokowymi, zawrotami głowy, osłupieniem, ataksją, oczopląsem, kardiotoxyczością (tachykardia, nieprawidłowe EKG z wydłużeniem odstępu QTc).

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.

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 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. Działanie przeciwkaszlowe występuje po ok. 15-30 min. i utrzymuje się przez ok. 4 godziny.

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 niezmienną postać dekstrometorfanu.

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 dobową nie wywoływał działania teratogennego u myszy oraz u szczurów. Zaobserwowano natomiast zaburzenia spermatogenezy i zanik jąder u szczurów.

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

Pseudoefedryna: brak wystarczających danych literaturowych.

Dekstrometorfan: brak wystarczających danych literaturowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Krzemionka koloidalna

Kwas stearynowy

Powidon

Krospowidon

Otoczka Opadry II Orange Y-22-13204:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

Polidekstroza

Triacetyna

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Allura red AC (E 129)

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**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

10 szt. (1 blister po 10 szt.)

12 szt. (1 blister po 12 szt.)

24 szt. (2 blistry po 12 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **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 4382

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 września 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 sierpnia 2013 r.

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

02.04.2024