

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GRIPEX MAX, 500 mg + 30 mg + 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*), 15 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphan hydrobromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 0,63 mg tartrazyny, lak (E 102). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie nasilonych objawów przeziębienia, grypy i stanów grypopodobnych (gorączka, katar, 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: od 1 do 2 tabletek, 3-4 razy na dobę. Nie stosować więcej niż 8 tabletek na dobę.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Czas stosowania

Jeśli objawy nasilą się lub nie ustąpią po 3 dniach, należy 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 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 niedokrwienna serca.
- Choroba alkoholowa.
- Astma oskrzelowa.
- 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 Gripex Max zawiera paracetamol. W czasie leczenia produktem Gripex Max nie należy przyjmować innych produktów zawierających paracetamol ze względu na ryzyko przedawkowania i związanej z tym zagrażającej życiu hepatotoksyczności.

Nie zaleca się długotrwałego lub częstego stosowania tego produktu leczniczego.

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 przeciwłukowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne leki sympatykomimetyczne, tj. zmniejszające przekrwienie, hamujące apetyt i leki psychostymulujące podobne do amfetaminy. Produktu nie należy stosować w przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem wydzieliny. Nie stosować u pacjentów z niewydolnością oddechową, astmą oskrzelową oraz u chorych z ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej. Stosować ostrożnie u osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. W okresie przyjmowania nie wolno pić alkoholu. 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.

Ze względu na zawartość barwnika azowego (tartrazyna) produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. 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 poinformować pacjenta, że powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy nasilą się lub nie ustąpią po 3 dniach.

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 Max.

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 Griplex Max 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.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Griplex Max zawiera tartrazynę, lak (E 102) - 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 w skojarzeniu z chloramfenikolem może powodować zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, 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 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 dektrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dektrometorfanu (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 dektrometorfanu 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 dektrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dektrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dektrometorfanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Gripex Max 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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol, obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową (patrz punkt 4.4). Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

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

Należy poinformować pacjenta, aby w przypadku przedawkowania natychmiast skontaktował się z lekarzem.

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 zagrażające życiu uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieraniem 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. 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 N-acetylocysteinę lub metioninę i kontynuować leczenie N-acetylocysteiną lub (i) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, a prawdopodobnie są także skuteczne po 24 godzinach.

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, sennością, nadmiernym pobudzeniem, wzmożoną pobudliwością, psychozą toksyczną z omamami wzrokowymi, zawrotami głowy, ataksją, dystonią, splątaniem, osłupieniem, oczopląsem, depresją oddechową, kardiotoksycznością (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.

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%. 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 godzin. 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 ok. 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. Jest metabolizowana z udziałem monoaminooksydazy. Wydalana w 70-90% z moczem w nie zmienionej postaci.

Dekstrometorfan

Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego.

Działanie przeciwkaszlowe występuje po ok. 15-30 min. i utrzymuje się przez około 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 dektrometorfanu u ochotników ludzkich.

Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany dektrometorfan 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 dektrometorfanu.

Dekstrometorfan 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:

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwas stearynowy

Otoczka - system powlekający żółty:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171),

Tartrazyna, lak (E 102)

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

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium oraz pojemniki z HDPE z zakrętką z HDPE: 3 lata

Saszetki z laminatu papier/PE/Aluminium/PE: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium:

nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Saszetki z laminatu papier/PE/Aluminium/PE w tekturowym pudełku oraz pojemniki z HDPE z zakrętką z HDPE: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

6 szt. (1 blister po 6 szt.)

10 szt. (1 blister po 10 szt.)

12 szt. (1 blister po 12 szt.)

20 szt. (2 blistry po 10 szt.)

Saszetki z laminatu papier/PE/Aluminium/PE w tekturowym pudełku

6 szt. (3 saszetki po 2 szt.)

Pojemniki z HDPE z zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku

20 szt. (1 pojemnik po 20 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 10532

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 sierpnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO