

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gripex Noc, produkt złożony, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera substancje czynne:

500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*)

30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*)

15 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphanii hydrobromidum*)

2 mg chlorfenaminy maleinianu (*Chlorpheniraminii maleas*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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).

Należy przestrzegać 4-6 godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami.

Leku nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Jeśli po upływie 3 dni nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, powinien skontaktować się z lekarzem.

##### 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.

Wirusowe zapalenie wątroby.

Ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Ciężka ostra lub przewlekła choroba nerek lub niewydolność nerek.  
Niestabilna choroba wieńcowa.  
Choroba alkoholowa.  
Stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) lub zydowudyny.  
Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).  
Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

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

Produkt leczniczy Gripex Noc zawiera paracetamol – ze względu na ryzyko przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane leki nie zawierają paracetamolu.

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 chlorfenaminy chlorowodorek 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 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 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 tułowi 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.

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 przyczynami 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.

## 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 chlorfenaminy.

Produktu leczniczego Gripex Noc nie należy stosować:

- z innymi lekami zawierającymi paracetamol, dekstrometorfan, pseudoefedrynę lub chlorfenaminę;
- 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. Szczególne 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 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.

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 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).

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

Stosowanie produktu leczniczego Gripex Noc w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### **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:

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

Rzadko: niedokrwistość niehemolityczna, zahamowanie funkcji szpiku kostnego, małopłytkowość;

#### *Zaburzenia układu immunologicznego:*

Rzadko: obrzęk krtani, wstrząs anafilaktyczny;

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową;

#### *Zaburzenia układu nerwowego:*

Częstość nieznana: zawroty głowy;

#### *Zaburzenia serca:*

Rzadko: obrzęki;

#### *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Rzadko: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, krwotok, bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty;

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

Rzadko: niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczka;

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

Rzadko: świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka;  
Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne w tym nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy;

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

Rzadko: nefropatie i tubulopatie, działanie nefrotoksyczne (nie odnotowano przy stosowaniu dawek terapeutycznych, poza przypadkami przewlekłego stosowania leku).

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

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### **Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową**

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

### Pseudoefedryna:

#### *Zaburzenia układu nerwowego:*

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

*Zaburzenia oka:*

Częstość nieznana: niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego;

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Częstość nieznana: niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, niestrawność, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, wzmożone pragnienie;

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), zaczerwienienia, wysypki, nadmierne pocenie się;

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: zawroty głowy;

Bardzo rzadko: drżenia;

Częstość nieznana: osłabienie mięśni;

*Zaburzenia serca:*

Częstość nieznana: tachykardia, zaburzenia rytmu serca;

*Zaburzenia psychiczne:*

Częstość nieznana: niepokój, lęk, bezsenność, omamy;

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Częstość nieznana: trombocytopenia;

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Rzadko: niekontrolowane wydalanie moczu,

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu.

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 chlorfenaminy:

*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 nerwowego:*

Często: 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;

Rzadko: 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 oka:*

Często: widzenie nieostre, podwójne widzenie;

*Zaburzenia ucha i błędnika:*

Niezbyt często: szumy uszne, ostre zapalenie błędnika;

*Zaburzenia naczyniowe:*

Niezbyt często: hipotensja, nadciśnienie, obrzęki;

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Często: suchość błony śluzowej nosa i gardła, wysychanie błon śluzowych;

Niezbyt często: ucisk w klatce piersiowej, sapanie;

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: 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 wątroby i dróg żółciowych:*

Rzadko: cholestaza, zapalenie wątroby lub inne zaburzenia czynności wątroby (łącznie z bólami w nadbrzuszu lub brzuchu, ciemnym zabarwieniem moczu, itp.);

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: nasilone pocenie;

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Często: zatrzymanie moczu i (lub) trudności z oddawaniem moczu;

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Niezbyt często: 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 serca:*

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, kołatanie, tachykardia (na ogół przy przedawkowaniu);

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*

Niezbyt często: impotencja, krwawienia międzymiesiączkowe.

**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 cztery 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:

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). 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 rozpiekaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. Pomoc doraźna polega na płukaniu żołądka, lub chociaż na wywołaniu wymiotów (do 1 godziny po przedawkowaniu). Należy podać doustnie 60-100 g węgla aktywnego, najlepiej rozmieszanego z wodą. 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.

##### Przedawkowanie pseudoefedryny:

Przedawkowanie może powodować nudności, wymioty, objawy sympatykomimetyczne, w tym pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, bezsenność, drżenie, rozszerzenie źrenic, niepokój, pobudzenie, omamy, drgawki, kołatanie serca, tachykardię, nadciśnienie i odruchową bradykardię. Inne objawy to zaburzenia rytmu serca, przelom nadciśnieniowy, krwawienie wewnętrzzaszkowe, zawał mięśnia sercowego, psychoza, rabdomioliza, hipokaliemia oraz zawał niedokrwienny jelit. W przypadku przedawkowania u dzieci zgłaszano senność.

Postępowanie w razie przedawkowania

Należy podjąć odpowiednie działania, jak wspomaganie oddychania i podawanie leków przeciwdrgawkowych, jeśli to konieczne. W uzasadnionych przypadkach należy wykonać płukanie żołądka. Może być konieczne wykonanie cewnikowania pęcherza moczowego. Jeśli uzna się to za stosowne, eliminację pseudoefedryny można przyspieszyć podając preparaty zakwaszające mocz lub poddając pacjenta dializie.

##### Przedawkowanie dekstrometorfanu:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

#### Przedawkowanie chlorfenaminy:

Objawy przedawkowania są głównie związane z depresyjnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i mogą obejmować senność i śpiączkę, a następnie pobudzenie i napady padaczkowe. Inne objawy przedawkowania to: zaburzenia rytmu serca oraz układu oddechowego. Leczenie przedawkowania chlorfenaminy ma charakter objawowy.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

W skład produktu leczniczego Griplex 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 serotoninina, 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.

Chlorfenamina 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. Chlorfenamina, 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 godzinach. 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%).

Chlorfenamina 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. Chlorfenamina 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 szybkemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYD2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę deksrometorfanu u ludzi. Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany deksrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi – dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-metylmorfinan), 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 deksrometorfanu. 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**