

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grypolek, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera: 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 200 mg gwajafenezyny (*Guaiifenesinum*), 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*) oraz 15 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphanii hydrobromidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera barwniki azowe: żółcień chinolinowa, lak glinowy (E104) i żółcień pomarańczowa, lak glinowy (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Obustronnie wypukłe, podłużne, tabletkę powlekane barwy żółtej z grawerem P515 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ogólny stan przeziębienia, bóle głowy i mięśni, gorączka, ból gardła, nieżyt nosa, kaszel spowodowany przeziębieniem.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzieży w wieku powyżej 12 lat: 2 tabletkę co 6 do 8 godzin. Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, maksymalna dawka dobową to 8 tabletek na dobę.

Bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować tego produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 3 dni.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Ciężka choroba niedokrwieną serca.

- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka, ostra lub przewlekła choroba nerek lub niewydolność nerek.
- Ciężka niedokrwistość hemolityczna.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol, gwajafenezynę, dekstrometofan lub pseudoefedrynę lub inne sympatykomimetyki (takie jak produkty lecznicze zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, środki hamujące łaknienie, produkty lecznicze psychostymulujące o działaniu podobnym do amfetaminy) oraz z produktami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwdepresyjnych zawierających inhibitor monoaminooksydazy (iMAO) lub niektórych produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona. Nie należy stosować tego produktu leczniczego przez okres dwóch tygodni po zaprzestaniu zażywania inhibitorów monoaminooksydazy.
- Kaszel z dużą ilością wydzieliny.
- Astma oskrzelowa.
- Mukowiscydoza.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- Choroba alkoholowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować dawek większych niż zalecane.

Należy zasięgnąć porady lekarza, jeśli objawy nasiliły się lub nie ustąpią po 3 dniach stosowania.

Należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W ciężkich niewydolnościach lek jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością wątroby, nadużywających alkoholu oraz niedożywionych zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Podczas stosowania produktu leczniczego nie wolno spożywać alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby.

Produktu nie należy stosować bez porozumienia z lekarzem, jeśli wystąpią trudności w oddychaniu, w przypadku rozedmy płuc, przewlekłego zapalenia oskrzeli, przerostu gruczołu krokowego, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, choroby tętnic, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, w tym u osób w podeszłym wieku lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

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.

W przypadku, gdy wystąpi nerwowość, zawroty głowy i (lub) bezsenność, należy poinstruować pacjenta, aby przerwał stosowanie produktu leczniczego i skonsultował się z lekarzem.

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometofanu. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego produktu u młodzieży i młodych osób dorosłych, jak również u pacjentów,

u których odnotowano w wywiadzie nadużywanie produktów leczniczych lub substancji psychoaktywnych.

Ryzyko nadużywania

Pseudoefedryna niesie ryzyko nadużywania. Zwiększone dawki mogą w końcu spowodować toksyczność. Ciągłe stosowanie może prowadzić do rozwoju tolerancji powodującej zwiększone ryzyko przedawkowania. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana dawka maksymalna ani przekraczać czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.2).

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 punkt 4.5).

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 ten produkt leczniczy 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.

Zespół serotoninowy

Podczas jednoczesnego podawania dekstrometorfanu i leków o działaniu serotoninergetycznym, takich jak leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), leki osłabiające metabolizm serotoniny [w tym inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)] oraz inhibitory CYP2D6, odnotowano działanie serotoninergetyczne, w tym wystąpienie mogącego zagrażać życiu zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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 leczniczym Grypolek.

Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego

Podczas stosowania pseudoefedryny zgłaszano przypadki niedokrwiennnej neuropatii nerwu wzrokowego (patrz punkt 4.8). 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 zwięźnienia 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.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera barwniki azowe, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

Produktu leczniczego nie należy stosować z innymi produktami zawierającymi paracetamol. Produkty lecznicze przyspieszające opróżnianie żołądka, np. metylochlorpromid i domperidon przyspieszają wchłanianie paracetamolu, natomiast leki opóźniające jego opróżnianie, np. propantelina, cholestyramina, wszystkie cholinolityki oraz petydyna, pentazocyna i diamorfina, mogą opóźnić jego wchłanianie. Stosowany razem z ryfampicyną, lekami przeciwpadaczkowymi, barbituranami oraz lekami indukującymi enzymy mikrosomalne (np. fenobarbital, fenytoina) zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby.

Nizatydyna może zwiększać stężenie paracetamolu w osoczu.

Paracetamol może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (kumaryny).

Salicylamid wydłuża działanie paracetamolu.

Propranolol zwiększa szybkość absorpcji paracetamolu, natomiast salbutamol podawany doustnie zmniejsza szybkość absorpcji paracetamolu.

Probenecid zmniejsza wydalanie paracetamolu z ustroju.

Produkty lecznicze o antagonistycznym działaniu na receptory 5-HT₃ (np. tropisetron, granisetron) mogą zmniejszać przeciwbólowe działanie paracetamolu.

Picie alkoholu podczas leczenia paracetamolem prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu wywołującego martwicę komórek wątrobowych, co w następstwie może doprowadzić do niewydolności wątroby.

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

Inhibitory MAO powodują wolniejszą eliminację pseudoefedryny z ustroju i zwiększają jej biodostępność. Równoczesne stosowanie pseudoefedryny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane, a czas między zaprzestaniem stosowania inhibitorów a podaniem pseudoefedryny powinien wynosić co najmniej 14 dni. Skojarzenie obu produktów leczniczych powoduje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzenia rytmu serca i zwiększenie temperatury ciała.

Obserwacje interakcji między sympatykomimetykami (efedryna, noradrenalina) i produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym (gwanetydyna, metyldopa) wskazują, że stosowanie pseudoefedryny może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca. Trójpierścieniowe produkty lecznicze przeciwdepresyjne nasilają działanie pseudoefedryny.

Jednoczesne stosowanie pseudoefedryny i tramadolu może powodować niedokrwiennie zapalenie jelita grubego.

Wodorotlenek glinu zwiększa, natomiast kaolin zmniejsza absorpcję pseudoefedryny.

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających pseudoefedrynę oraz niektórych środków dietetycznych zawierających pochodne efedryny zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Stosowanie jednocześnie z albuterolem może nasilać działanie obkurczające naczynia krwionośne.

Chlorek amonu, poprzez alkalizację moczu, zwiększa zwrotną resorpcję metabolitów pseudoefedryny w nerkach i wydłuża czas jej działania.

Produkty lecznicze zobojętniające mogą zwiększać wchłanianie pseudoefedryny.

Pseudoefedryna zmniejsza działanie produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych i może modyfikować działanie glikozydów naporstnicy.

Nie należy stosować jednocześnie z furazolidonem.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan nasila działanie inhibitorów MAO, produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN oraz alkoholu. Jednoczesne stosowanie dekstrometorfanu z inhibitorami monoaminoooksydazy oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny może wywołać objawy zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4). Nie należy spożywać alkoholu w czasie stosowania dekstrometorfanu.

Inhibitory CYP2D6

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. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dekstrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dekstrometorfanu (patrz punkt 4.4).

Gwajafenezyna

Nie odnotowano interakcji.

Podawanie gwajafenezyny może spowodować fałszywie podwyższony wynik oznaczenia VMA (kwasu wanilinomigdałowego) w przypadku pobrania moczu w okresie 24 godzin od przyjęcia dawki tego produktu leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie określono szczegółowo wpływu stosowania tego produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W czasie stosowania tego produktu leczniczego należy zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości. Zastosowano następujące terminy oraz klasyfikację częstości:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas leczenia produktem leczniczym mogą wystąpić:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość, methemoglobinemia, małopłytkowość, agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: omamy (szczególnie u dzieci), zaburzenia osobowości.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zawroty głowy, senność, niepokój, nerwowość, rozdrażnienie, halucynacje, pobudzenie psychomotoryczne.

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 (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: przyspieszenie akcji serca (tachykardia).

Zaburzenia naczyńiowe

Częstość nieznana: nieznaczne zwiększenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: napad astmy oskrzelowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, zgaga.

Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: objawy o różnym nasileniu od nieistotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych aż do uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby występujące najczęściej w wyniku przedawkowania. Działanie hepatotoksyczne jest nasilone szczególnie w przypadkach niedożywienia, alkoholizmu oraz współistniejących chorób, a także podczas jednoczesnego przyjmowania niektórych leków.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: skórne reakcje alergiczne, zaczerwienienie skóry, wysypka, świąd.

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu, zwłaszcza u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego. Zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek związane jest z przedłużonym stosowaniem leku, szczególnie u chorych ze współistniejącymi schorzeniami nerek.

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.

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

Ten produkt leczniczy zawiera 4 substancje czynne. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jednej lub wszystkich substancji.

Przedawkowanie paracetamolu

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin często przebiega bezobjawowo. Objawy przedawkowania, takie jak nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, złe samopoczucie, ból w prawym podżebrzu, żółtaczka, powiększenie wątroby mogą pojawić się w ciągu następnych kilku dni. Po 4-6 dniach po przedawkowaniu występują jawne objawy niewydolności wątroby (np. encefalopatia wątrobowa, depresja oddychania, śpiączka, obrzęk mózgu, zaburzenia krzepnięcia, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapaść naczyniowa). Przedawkowanie paracetamolu może także prowadzić do hipokaliemii. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na usunięciu produktu leczniczego z przewodu pokarmowego. W tym celu należy podać węgiel aktywny (w ciągu 1 godziny od spożycia leku). Odtrutkę dla paracetamolu – N-acetylo-cysteinę lub metioninę – należy podać po przeprowadzeniu pomiaru stężenia leku we krwi oraz w każdym przypadku, gdy nie można uzyskać takich danych, a istnieje ryzyko działania toksycznego (do 24 godzin po przedawkowaniu). Zależnie od objawów, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

Przedawkowanie gwajafenezyny

Po zastosowaniu gwajafenezyny, zwłaszcza w dużych dawkach, w rzadkich przypadkach obserwowano dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności i wymioty. U pacjenta może również wystąpić senność. U pacjentów, którzy przyjęli duże ilości produktów zawierających gwajafenezynę w połączeniu z efedryną obserwowano powstawanie kamieni moczowych. Cała wchłonięta gwajafenezyna jest jednak szybko metabolizowana i wydalana z moczem. U pacjentów należy stosować leczenie objawowe, wymioty leczy się przez uzupełnienie płynów i kontrolowanie stężenia elektrolitów zgodnie ze wskazaniami.

Przedawkowanie pseudoefedryny

Do najczęstszych objawów po przedawkowaniu pseudoefedryny należą zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zaburzenia psychiczne) oraz układu sercowo-naczyniowego,

m. in. zaburzenia rytmu serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, które może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego, krwawień śródczaszkowych oraz zawału mięśnia sercowego. Eliminację pseudoefedryny można przyspieszyć stosując diurezę forsowaną lub dializoterapię.

Przedawkowanie dekstrometorfanu:

Przedawkowanie dekstrometorfanu może się wiązać z nudnościami, wymiotami, dystonią, pobudzeniem, splątaniem, sennością, osłupieniem, oczopląsem, kardi toksyczością (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: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy, produkty lecznicze złożone zawierające paracetamol (bez psycholeptyków), kod ATC: N02BE51

Paracetamol

Skutki farmakologiczne paracetamolu wykorzystywane w lecznictwie obejmują działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe i słabe działanie przeciwzapalne. Czas wystąpienia działania przeciwbólowego po podaniu doustnym wynosi około 30 minut i utrzymuje się przez około 4-6 godzin. Mechanizm działania paracetamolu związany jest głównie z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy 2 i 1, co zmniejsza syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy kwasu arachidonowego w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w niewielkim stopniu w tkankach obwodowych. Inne proponowane mechanizmy działania paracetamolu obejmują również hamowanie powstawania impulsów nocycetywnych w obrębie obwodowych chemoreceptorów oraz antagonizm z kwasem N-metylo-D-asparaginowym (NMDA) i substancją P w rdzeniu kręgowym. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.

Pseudoefedryna

Pseudoefedryna jest dekstroizomerem efedryny o słabszym działaniu stymulującym niż efedryna. W dawkach o podobnym działaniu obkurczającym na naczynia krwionośne jej działanie rozszerzające oskrzela jest o połowę słabsze od efedryny. Będąc agonistą receptorów α -adrenergicznych mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, powoduje skurcz tętniczek końcowych błony śluzowej nosa, zmniejszając przekrwienie. Początek działania występuje w ciągu 15-30 minut po podaniu doustnym, osiągając maksymalny efekt po 30-60 minutach. Działanie utrzymuje się przez okres 3-4 godzin.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan jest pochodną morfiny o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym. Dodatkowo jest antagonistą receptora NMDA w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Początek działania pojawia się w ciągu 15-30 minut po podaniu doustnym i działanie to utrzymuje się przez okres 5-6 godzin.

Gwajafenezyna

Wykazuje działanie wykrztuśne. Pobudza błonę śluzową oskrzeli do produkcji śluzu. Powoduje rozrzedzenie i upłynnienie wydzieliny, co ułatwia jej odkrztuszenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po około 1 godzinie. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym sięga 90%. Jedynie około 20-30% paracetamolu wiąże się z białkami osocza. Fakt ten powoduje, że nie wypiera innych leków z połączeń z białkami. Lek ulega szybkiej dystrybucji zarówno w tkankach obwodowych jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, co zapewnia mu skuteczne działanie. Okres półtrwania u dorosłych wynosi 1,6 do 3,8 godziny. Czas działania przeciwbólowego określa się na 4-6 godzin, a przeciwgorączkowego na 6-8 godzin. Metabolizowany jest w wątrobie, a produkty metabolizmu wydalone są z moczem. Głównymi metabolitami są produkty sprzęgania z kwasem glukuronowym u dorosłych i siarkowym u dzieci. Mniej niż 5% paracetamolu metabolizowane jest na drodze utleniania do wysoce aktywnego i toksycznego metabolitu N-acetylo-p-benzochinoiminy. Związek ten w prawidłowych warunkach ulega redukcji przy udziale glutationu z wytworzeniem nietoksycznej pochodnej. 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. Stany prowadzące do zmniejszenia zasobów glutationu, takie jak: niedożywienie, współistniejące choroby, alkoholizm, predyspozycje genetyczne oraz przyjmowanie innych leków mogą nasilać działanie hepatotoksyczne paracetamolu. Mniej niż 5% paracetamolu wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Pseudoefedryna

Pseudoefedryna jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1-4 godzinach. Jest w niewielkim stopniu metabolizowana w wątrobie do aktywnego metabolitu, norpseudoefedryny. Około 55-96% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania pseudoefedryny zależy od pH moczu. Przy alkalicznym odczynie może się on wydłużać, a przy odczynie kwaśnym skracać. Działanie obkurczające błonę śluzową nosa występuje po około 30 minutach od podania.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie występuje po około 2-3 godzinach po podaniu doustnym. Działanie występuje po 15-30 minutach i utrzymuje się przez 3-6 godzin. Dekstrometorfan metabolizowany jest w wątrobie. Wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów z moczem (do 56% podanej dawki). Okres półtrwania wynosi 1,4 do 3,9 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 deksrometorfanu u ochotników ludzkich.

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-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 deksrometorfanu.

Gwajafenezyna

Gwajafenezyna po podaniu doustnym szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Wartość C_{max} dla niezmienionej substancji czynnej jest osiągana po 15 do 30 minutach po podaniu doustnym.

Metabolizowana jest w wątrobie, głównie do kwasu beta-(2-metoksyfenoksy) mlekowego. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio 1 godzinę.

Gwajafenezyna jest szybko i niemal całkowicie wydalana z moczem, głównie w postaci metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych literaturowych dla produktu złożonego.

Paracetamol

Paracetamol w dawkach od 4 do 20-krotnie większych niż maksymalna dopuszczalna dawka dobową u ludzi, nie wywoływał działania teratogennego u myszy oraz u szczurów. Paracetamol podany myszom w dawce 250 mg/kg mc. (4-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) spowodował zmniejszenie spermatogenezy i liczebności plemników.

Zaobserwowano, iż paracetamol podawany w większych dawkach powoduje hamowanie syntezy DNA, co prowadzi do zaniku jąder u myszy i szczurów oraz zaburzeń spermatogenezy.

Paracetamol podawany szczurom w dawce 125-1000 mg/kg mc. (2-16-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) prowadził do zmniejszenia syntezy DNA w obrębie jąder, grasicy, śledziony, żołądka, jelita cienkiego i szpiku kostnego badanych zwierząt. W dawce 60 mg/kg mc. (dawka porównywalna do maksymalnej dawki dobowej paracetamolu u ludzi) efekt nie był już obserwowany.

Paracetamol podawany szczurom w dawce 300 mg/kg mc./dobę (5-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) i myszom w dawce 1000 mg/kg mc./dobę (17-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) nie wykazał potencjału kancerogennego u badanych zwierząt.

Paracetamol podawany ciężarnym szczurom w dawce 350 mg/kg mc. (6-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) powodował hamowanie przyrostu masy ciała matek i ich potomstwa. Nie zaobserwowano jednak występowania żadnych malformacji płodów. W tej samej dawce paracetamol powodował zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego (zmiany behawioralne) u matek i potomstwa. Powodował również zwiększenie stężenia estradiolu u żeńskiego potomstwa oraz obniżenie popędu seksualnego u męskiego potomstwa. Paracetamol w dawce 350 mg/kg mc. podawany ciężarnym szczurom zmniejszał ilość rezerwy pęcherzykowej u żeńskiego potomstwa.

Paracetamol podawany ciężarnym szczurom w pożywieniu w dawkach 500 i 1500 mg/kg mc. (odpowiednio 8 i 24-krotnie większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) powodował zależne od dawki uszkodzenie komórek wątroby i nerek u matek i potomstwa.

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

Pseudoefedryna

Pseudoefedryna podawana szczurom podczas ciąży w dawce 25, 50, 100 i 200 mg/kg mc.

(odpowiednio 7, 14, 29 i 58-krotnie większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) powodowała zależne od dawki zaburzenia mineralizacji kości u potomstwa.

Pseudoefedryna podawana szczurom w dawce 120 mg/kg mc. (35-krotnie większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) jednorazowo oraz w dawce 80 mg/kg mc. (23-krotnie większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) przez 15 dni powodowała istotne pogorszenie obrazu morfologicznego spermy oraz istotne zmniejszenie liczebności plemników podczas podania jednorazowej dawki 120 mg/kg mc.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan w badaniach na myszach oraz w testach aberracji chromosomowych *in vitro* nie wykazano działania genotoksycznego dekstrometorfanu. Brak innych danych literaturowych.

Gwajafenezyna

Gwajafenezyna podawana ciężarnym szczurom w dawce 250, 350, 500 i 600 mg/kg mc. (odpowiednio 11, 15, 21 i 26-krotnie większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi) wykazała zależne od dawki zaburzenia rozwojowe w obrębie układu kostnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Skrobia żelowana

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Yellow Y-5-12821:

- Hypromeloza (E464)

- Hydroksypropyloceluloza (E463)

- Tytanu dwutlenek (E171)

- Makrogol (E1521)

- Żółcień chinolinowa, lak glinowy (E104)

- Żółcień pomarańczowa, lak glinowy (E110)

Wosk Carnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu, w zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVC/PVDC/Al) zawierający 6, 12 lub 24 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kato Labs Sp. z o.o.

ul. Marszałkowska 138/82

00-004 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4394

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.09.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.04.2015

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