

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP NBG, 500 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera:

500 mgpParacetamolu (*Paracetamolum*)

50 mg kofeiny (*Coffeinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała, podłużna tabletka, obustronnie wypukła, z linią podziału.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle głowy typu napięciowego o natężeniu łagodnym lub umiarkowanym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 lub 2 tabletki (czyli 500 mg lub 1000 mg paracetamolu i 100 mg kofeiny), w razie konieczności można powtarzać co 4-6 godzin.

Maksymalnie 8 tabletek w ciągu doby (czyli 4000 mg paracetamolu i 400 mg kofeiny).

Nie stosować dłużej niż 3 dni bez konsultacji z lekarzem.

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Produkt leczniczy należy stosować doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedokrwistość hemolityczna lub wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- Wrodzony niedobór reduktazy methemoglobinowej.
- Choroba alkoholowa.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.
- Zaburzenia rytmu serca.
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) oraz okres do 2 tygodni po ich odstawieniu.

- Nie należy stosować u kobiet w I trymestrze ciąży i w okresie karmienia piersią.
- Nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy zawiera paracetamol.

Ze względu na ryzyko przedawkowania należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali produktu jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol.

W razie przedawkowania należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko opóźnionego, ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego przez pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.5), stosujących jednocześnie leki indukujące enzymy mikrosomowe wątroby, nadużywających alkoholu, odwodnionych lub u których zachodzi prawdopodobieństwo niedoboru glutationu np. z zaburzeniami odżywiania, głodzonych, z mukowiscydozą, zakażeniem HIV, wyniszczonych, stwarza szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby.

U pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu (np. posocznica) stosowanie paracetamolu może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

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 czasie przyjmowania produktu leczniczego nie wolno pić alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

Ostrożnie stosować u osób z zaburzeniami czynności nerek, astmą oskrzelową, nadczynnością gruczołu tarczowego, zaburzeniami snu w postaci bezsenności.

Długotrwałe stosowanie bez nadzoru lekarskiego może być szkodliwe.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek może wywołać śródmiąższowe zapalenie nerek.

Należy zachować ostrożność, gdy paracetamol stosowany jest u pacjentów z astmą aspirynową, nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

APAP NBG należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z dną moczanową.

Biorąc pod uwagę zawartość kofeiny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z powodu ryzyka wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Podczas stosowania leku APAP NBG pacjenci powinni ograniczyć przyjmowanie produktów zawierających kofeinę. Ponieważ kofeina jest naturalnym składnikiem herbaty, kawy, czekolady oraz

niektórych napojów gazowanych, istnieje możliwość jej przedawkowania. Pacjenci powinni wziąć pod uwagę dietę, inne medyczne źródła kofeiny i upewnić się, że nie przekraczają ustalonej dawki.

Typowe ilości kofeiny pochodzące z diety:

Kawa parzona: 50-100 mg/100 ml*

Kawa rozpuszczalna i herbata: 20-73 mg/100 ml*

Napoje gazowane (cola): 9-19 mg/100 ml*

Czekolada: 5-20 mg/100 ml*

(*100 ml to ekwiwalent 1 małej filiżanki napoju).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na maksymalną pojedynczą dawkę (2 tabletki), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

- Produktu leczniczego nie należy stosować równocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol i kofeinę.
- Paracetamol może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (warfaryny, kumaryny). W razie jednoczesnego stosowania tych leków, należy zwiększyć kontrolę wartości INR podczas oraz po zakończeniu leczenia.
- Podawanie razem z ryfampicyną, lekami przeciwpadaczkowymi, barbituranami trójpierścieniowymi, lekami przeciwdepresyjnymi, ziołem dziurawca lub alkoholem lub innymi lekami indukującymi enzymy mikrosomowe wątroby powoduje zwiększenie ryzyka uszkodzenia wątroby. Izoniazyd zmniejsza całkowity klirens paracetamolu i może zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby, nawet gdy paracetamol stosowany jest w zalecanych dawkach.
- Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji.
- Wchłanianie paracetamolu może być zwiększone przez metoklopramid lub domperidon, zmniejszone zaś przez propantelinę lub kolestyraminę.
- Paracetamol podawany łącznie z inhibitorami MAO może wywołać stan pobudzenia i wysoką gorączkę. Dlatego jest przeciwwskazane stosowanie paracetamolu z inhibitorami MAO oraz w okresie do 2 tygodni po ich odstawieniu.
- Paracetamol zmniejsza biodostępność lamotryginy z możliwym osłabieniem jej działania ze względu na możliwą indukcję metabolizmu lamotryginy w wątrobie.
- Stosowanie paracetamolu łącznie z zydowudyną może powodować neutropenię oraz zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Należy unikać długotrwałego lub wielokrotnego stosowania paracetamolu u pacjentów leczonych zydowudyną. Jeśli jednak zachodzi taka potrzeba, należy kontrolować liczbę białych krwinek oraz czynność wątroby, szczególnie u pacjentów niedożywionych.
- Probenecyd stosowany łącznie z paracetamolem znacznie zmniejsza klirens nerkowy paracetamolu i hamuje również sprzęganie paracetamolu z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania z probenecydem, dawkę paracetamolu należy zmniejszyć.
- 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).
- Stosowanie paracetamolu może zakłócać pomiary glukozy z użyciem oksydazy glukozy i peroksydazy glukozy oraz wpływać na wyniki oznaczeń stężenia kwasu moczowego metodą z użyciem kwasu fosforowolframowego.

Kofeina

- Podawanie produktu leczniczego łącznie hormonami tarczycy może nasilać częstoskurcz. Lewotyroksyna, jak kofeina, może zwiększać ciśnienie krwi, dlatego też te dwie substancje nie powinny być stosowane jednocześnie.
- Fenylopropanolamina zwiększa czterokrotnie stężenie kofeiny w osoczu. Istnieje ryzyko dodatkowych działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia ostrych psychoz podczas stosowania kofeiny z fenylopropanolaminą.
- Kofeina może wzmacniać działanie przyspieszające rytm serca fenylopropanolaminy i innych sympatykomimetyków.
- Efedryna i kofeina wykazują interakcje, wywołując znaczący wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Dlatego należy unikać stosowania kofeiny podczas przyjmowania efedryny.
- Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2, znacząco zmniejsza klirens kofeiny. Jednoczesne stosowanie może doprowadzić do zatrucia kofeiną.
- Kofeina, substancja pobudzająca OUN, wykazuje działanie antagonistyczne względem działania leków usypiających i uspokajających.
- Kofeina może zwiększać ciśnienie krwi i przeciwdziała obniżającemu ciśnienie działaniu beta-adrenolityków, takich jak atenolol, metoprolol, oksprenolol i propanolol. Tego produktu leczniczego nie można stosować w okresie stosowania leków z grupy beta-adrenolityków.
- Dysulfiram zmniejsza klirens kofeiny o 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania dysulfiramu i produktu APAP NBG.
- Kofeina zmniejsza działanie rozszerzające naczynia dipirydamidu w postaci do wstrzykiwań.
- Meksyletyna: zwiększone stężenie kofeiny w osoczu z powodu zahamowania jej metabolizmu w wątrobie przez meksyletinę. Należy wziąć to pod uwagę.
- Stirypentol: możliwe zwiększenie stężenia kofeiny w osoczu z ryzykiem przedawkowania, ze względu na zahamowanie jej metabolizmu w wątrobie. Stosować z ostrożnością.
- Kofeina powoduje kompetycyjne zahamowanie metabolizmu kłozapiny. Dlatego też, kłozapina i kofeina nie mogą być stosowane jednocześnie.
- Stosowanie węgla aktywnego i kofeiny może powodować niewielkie zmniejszenie stężenia kofeiny w surowicy. Dlatego należy unikać jednoczesnego przyjmowania kofeiny. W przypadku jednoczesnego stosowania, należy wziąć pod uwagę ryzyko zwiększenia stężenia kofeiny w surowicy po nagłym przerwaniu stosowania kofeiny.
- Inhibitory MAO mogą zwiększać działanie stymulujące kofeiny.
- Metoksalen zmniejsza klirens kofeiny, przez co może nasilać jej działanie.
- Fenytoina powoduje dwukrotne zwiększenie klirensu kofeiny, ale kofeina nie wpływa na metabolizm fenytoiny.
- Teofilina i kofeina dzielą ten sam szlak metaboliczny, co prowadzi do zmniejszonego czasu klirensu teofiliny, kiedy stosowana jest równocześnie z kofeiną. Należy unikać jednoczesnego stosowania.
- Cyprofloksacyna zmniejsza metabolizm kofeiny prowadząc do dwukrotnego zwiększenia stężenia kofeiny w osoczu.
- Norfloksacyna: zwiększone stężenie kofeiny w osoczu z powodu zahamowania jej metabolizmu w wątrobie przez norfloksacynę. Należy wziąć to pod uwagę.
- Kwas pipemidowy zmniejsza klirens kofeiny nasilając jej działanie.
- Zwiększone stężenie kofeiny w osoczu z powodu zmniejszonego jej metabolizmu w wątrobie przez enoksacynę może powodować pobudzenie lub wystąpienie omamów. Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.
- Doustnie podawane hormony płciowe, np. środki antykoncepcyjne, cymetydyna i werapamil zwalniają metabolizm kofeiny.

- Stosowanie kofeiny należy przerwać na co najmniej 5 dni przed badaniem obrazowym mięśnia sercowego. Przez 24 godziny przed badaniem należy unikać spożywania kawy, herbaty i czekolady. Stosować z ostrożnością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Nie należy stosować leku APAP NBG w I trymestrze ciąży.

W II i III trymestrze lek może być stosowany jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Paracetamol

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Kofeina

W czasie ciąży obserwuje się zwolnienie metabolizmu kofeiny i większe stężenia w surowicy przy niezwiększonej dawce leku.

Karmienie piersią

Kofeina przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określana jest następująco:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia krzepnięcia

Bardzo rzadko: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości: pokrzywka, rumień, wysypka (w tym uogólniona)

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia

Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: depresja, splątanie, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: umiarkowana senność

Niezbyt często: zawroty głowy, senność, nerwowość

Rzadko: drżenie, ból głowy

Częstość nieznana: bezsenność, niepokój ruchowy, lęk, rozdrażnienie

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca

Rzadko: obrzęki

Częstość nieznana: kołatanie serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, zaburzenia oddychania, napad astmy oskrzelowej

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaburzenia trawienia

Częstość nieznana: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby

Bardzo rzadko: ostre uszkodzenie wątroby występujące najczęściej w wyniku przedawkowania, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: świąd, pocenie się

Bardzo rzadko: plamica barwnikowa, ciężkie reakcje skórne

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: jałowy ropomocz (mętny mocz)

Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek po długotrwałym stosowaniu dużych dawek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: złe samopoczucie, gorączka

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Rzadko: przedawkowanie i zatrucie

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

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie produktu leczniczego APAP NBG 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 rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W razie ciężkiego zatrucia niewydolność wątroby może postępować aż do wystąpienia encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych z objawami bólu w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem może wystąpić nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Postępowanie

W razie przedawkowania paracetamolu istotne jest natychmiastowe podjęcie leczenia pomimo braku objawów. W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina, i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Należy podać 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenie paracetamolu we krwi.

Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: co najmniej należy podać 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie 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.

Objawy przedawkowania kofeiny

Ostre zatrucie kofeiną występuje bardzo rzadko. Objawia się ono bólami brzucha, bezsennością, zwiększoną diurezą, odwodnieniem, lękiem, nerwowością, niepokojem, bezsennością, pobudzeniem, drganiem mięśni, splątaniem, i gorączką. Poważniejsze zatrucie objawia się tachykardią, arytmia serca i drgawkami toniczno-klonicznymi.

Postępowanie

Po doustnym przedawkowaniu kofeiny należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, można też podać węgiel aktywny. Podawanie tlenku glinu może zmniejszyć podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Jeśli występują drgawki należy dożylnie podać diazepam lub barbituran.

Ilość produktu leczniczego, po której zażyciu wystąpiłyby klinicznie znaczące objawy przedawkowania kofeiny, powodowałyby ciężkie objawy toksyczności wywołanej przez paracetamol.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwbólowe; Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; Anilidy; Paracetamol w połączeniach z innymi lekami z wyjątkiem psycholeptyków.

kod ATC: **N 02 BE 51**.

Lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Produkt leczniczy stanowi połączenie paracetamolu działającego przeciwbólowo z kofeiną – substancją, która wywiera umiarkowane działanie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy.

Paracetamol to pochodna fenacetyny o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, zapobiega tworzeniu się prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Skutkiem tego oddziaływania jest spadek wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego. Paracetamol jest stosowany w leczeniu łagodnych i umiarkowanych napięciowych bólów głowy będących najczęstszą samoistną postacią bólów głowy. Kluczową rolę w patogenezie bólu napięciowego odgrywają ośrodkowe zaburzenia nocyceptywne oraz zaburzenia skurczu mięśni w obrębie twarzoczaszki.

Napięciowe bóle głowy są opisywane jako tępe, uciskowe, o charakterze obręczy i gniecenia, promieniujące od czoła do potylicy, bardzo często obejmujące również tylną część szyi.

Działanie przeciwbólowe paracetamolu polega na przede wszystkim hamowaniu syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym, aczkolwiek postulowane są także inne mechanizmy: wpływ na układ serotonergiczny i na szlaki sygnałowe wykorzystujące tlenku azotu. Paracetamol, w odróżnieniu od leków z grupy NLPZ, tylko w minimalnym stopniu hamuje obwodowo syntezę prostaglandyn, dlatego nie wywołuje typowych dla NLPZ działań niepożądanych. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Kofeina jest metyloksantyną, o budowie chemicznej zbliżonej do teofiliny. Mechanizm działania polega na kompetycyjnym hamowaniu fosfodiesterazy, enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę i tym samym inaktywację cyklicznego 3', 5'- adenozynomonofosforanu (cAMP). Skutkiem tego jest zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP. Cykliczny AMP reguluje wiele funkcji komórkowych, np. aktywność enzymów zaangażowanych w wytwarzanie energii, transport jonów, białka odpowiedzialne za skurcz mięśni gładkich oraz hamowanie uwalniania histaminy z komórek tucznych.

Kofeina blokuje także adenozynowe receptory A2.

Kofeina działa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, co powoduje subiektywne odczucie ustępowania zmęczenia, poprawy koordynacji i szybkości kojarzenia. Odczucia te znajdują potwierdzenie w badaniach prowadzonych przy użyciu obiektywnych metod pomiaru, których wyniki wskazują na skrócenie czasu reakcji i zwiększenie szybkości wykonywanych zadań. Kofeina w niskiej dawce (≥ 100 mg) stosowana jest jako adiuwant w leczeniu napięciowych bólów głowy.

Dodanie kofeiny do paracetamolu znamienne zwiększa jego skuteczność w leczeniu napięciowych bólów głowy. Kofeina przyspiesza również początek działania paracetamolu.

Kofeina działa na mięsień sercowy powodując wzrost pojemności minutowej oraz przepływu krwi w naczyniach wieńcowych oraz nasila diurezę prawdopodobnie poprzez rozszerzenie doprowadzających naczyń krwionośnych w kłębuszku nerkowym i wzrost filtracji kłębkowej.

Bezpośrednie działanie stymulujące kofeiny na błonę śluzową powoduje wzrost sekrecji soku żołądkowego.

Tolerancja i przyzwyczajenie rozwija się tylko w niewielkim stopniu, a objawy odstawienne są słabo nasilone. Kofeina nie powoduje uzależnienia.

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%). Okres półtrwania leku wynosi od 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 (około 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 (około 5%) wiąże się z wątrobowym glutationem, a następnie w połączeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym wydalany jest z moczem. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

Kofeina szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W około 25% wiąże się z białkami osocza. Przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, osiągając tam stężenia podobne do stężeń w surowicy. Objętość dystrybucji (0,4-0,6 l/kg mc.). Początek działania obserwuje się po 15-45 min., maksymalne stężenia w osoczu osiąga w czasie około 1 godz. od momentu podania.

Okres półtrwania leku u dorosłych wynosi 3-7 godzin. Metabolizowana w wątrobie, metabolity wydalone przez nerki. W czasie ciąży obserwowano zwolnienie metabolizmu kofeiny i większe stężenia w surowicy przy niezwiększonej dawce. Przenika do mleka, zwiększona podaż doustna (powyżej 500 mg/dobę) może powodować rozdrażnienie i zaburzenia snu u noworodków matek karmiących piersią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W szeroko zakrojonych badaniach nie znaleziono dowodów na istotne ryzyko genotoksycznego działania paracetamolu w dawkach terapeutycznych, tzn. nietoksycznych.

Paracetamol przenika przez łożysko.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono jednak toksycznego działania na rozród.

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

Badania mikrobiologiczne na modelach wykorzystujących *Salmonella typhimurum* oraz *Escherichia coli* nie wykazały mutagennego działania kofeiny. Stwierdzono jednak, że kofeina może być mutagenna dla bakterii *Xanthomonas phaseoli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, glonów z gatunku *Plectonema boryanum* oraz grzybów z gatunku *Physarum polycephalum*, *Dictyostelium discoideum*, *Ophiostoma multiannulatum*. Badania na myszach wykazały, że kofeina w wysokiej dawce stymuluje wytwarzanie klastocytów w komórkach szpiku kości. W innym badaniu doustnie podawana kofeina powodowała uszkodzenie DNA u myszy i chomika, ale tylko w dawkach zbliżonych do LD50. Dane niekliniczne

wskazują na pewien potencjał mutagenny kofeiny, ale stwierdza się go jedynie dla dawek wysokich i prawdopodobnie nie ma on znaczenia klinicznego.

Podawanie kofeiny w dawce 10-100 mg/kg masy ciała samicom szczura w postaci bolusa lub w dawkach podzielonych obniżało u zwierząt konsumpcję wody oraz zmniejszało ich masę ciała. Stwierdzono też obniżenie masy ciała płodu i łożyska oraz zależne od dawki opóźnienie kostnienia szkieletu.

Poważne uszkodzenia płodu, głównie ektrodaktylię, stwierdzono tylko dla pojedynczej dawki wysokiej (100 mg). W innym badaniu na szczurach oceniano teratogenne działanie kofeiny stosowanej w dawce 10-204 mg/kg masy ciała dziennie podczas pierwszych 20 dni ciąży. Dawki 160-204 mg zmniejszały skuteczność implantacji oraz liczbę żywych płodów. Dla wszystkich dawek (z wyjątkiem 10 mg/kg mc) stwierdzono zaburzenia kostnienia szkieletu. Niekorzystny wpływ kofeiny na rozwój układu kostnego stwierdzono też w badaniu przeprowadzonym u ciężarnych samic szczura, w którym podawanie kofeiny w dawce 30 mg/kg mc wiązało się ze spadkiem zawartości wapnia i wzrostem poziomu potasu w tkance kostnej.

Badania niekliniczne wskazują więc na teratogeny potencjał kofeiny, ale tylko w wysokich dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K29/32)
Skrobia ziemniaczana
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku z ulotką.

6 szt. (1 blister 6 szt.)
8 szt. (1 blister 8 szt.)
10 szt. (1 blister 10 szt.)
12 szt. (1 blister 12 szt.)
24 szt. (2 blistry po 12 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez 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 DOPUSZCZENIA DO OBROTU

23650

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 grudnia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO