

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gripex FORTE, 500 mg + 30 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*), 10 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphanii hydrobromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: tartrazyna, lak glinowy (E 102).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

Wymiary każdej tabletki to w przybliżeniu 12 mm x 8 mm.

### 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

Bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować produktu dłużej niż przez 3 dni.

##### Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 lub 2 tabletki w razie konieczności można powtarzać od 3 do 4 razy na dobę.

Nie stosować więcej niż 8 tabletek na dobę.

Nie stosować dawki większej niż zalecana. Należy stosować możliwie najniższą skuteczną dawkę leku, przez możliwie najkrótszy czas.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Nie stosować. Przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3)

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek (patrz też 4.3)

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć:

| Współczynnik przesączania kłębuszkowego | Dawka                  |
|-----------------------------------------|------------------------|
| 10-50 ml/min                            | 1 tabletki co 6 godzin |
| < 10 ml/min                             | 1 tabletki co 8 godzin |

Zaburzenia czynności wątroby (patrz też punkt 4.3)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Skuteczna dawka dobową paracetamolu nie powinna przekraczać 60 mg/kg na dobę (maksymalna dawka dobową paracetamolu wynosi 2 g) w poniżej wymienionych okolicznościach:

- jeśli masa ciała u dorosłych jest mniejsza niż 50 kg,
- występowanie łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby, zespołu Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna),
- odwodnienie,
- długotrwałe niedożywienie,
- przewlekły alkoholizm.

#### 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.
- Niedokrwistość hemolityczna, 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 niedokrwienności serca.
- Choroba alkoholowa.
- Astma oskrzelowa.
- Niewydolność oddechowa lub ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej.
- Nie stosować w czasie ciąży.
- Nie stosować u kobiet w okresie karmienia piersią.
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

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

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

Stosowanie produktu leczniczego przez osoby z niewydolnością wątroby, nadużywające alkoholu oraz głodzone stwarza ryzyko uszkodzenia wątroby. Odnotowano przypadki wystąpienia niewydolności wątroby u pacjentów stosujących paracetamol w stanach obniżonego poziomu glutationu, zwłaszcza u pacjentów ciężko niedożywionych, cierpiących z powodu anoreksji, posiadających niski wskaźnik masy ciała (BMI) i regularnie pijących alkohol lub chorych na posocznicę.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu (takich jak 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 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.

Odnotowano przypadki wystąpienia niewydolności wątroby u pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu, zwłaszcza u pacjentów ciężko niedożywionych, cierpiących z powodu anoreksji, posiadających niski wskaźnik masy ciała (BMI) i regularnie pijących alkohol.

Ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym, zaburzeniami rytmu serca, rozedmą płuc, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, rozrostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, cukrzycą, u pacjentów z niedoborem reduktazy methemoglobinojowej oraz u stosujących leki przeciwłękowe, 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, towarzyszącym np. paleniu papierosów, zapaleniu oskrzeli.

Stosować ostrożnie u osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

W czasie przyjmowania produktu Gripex Forte nie wolno pić alkoholu.

#### 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.

#### 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 Gripex Forte i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

Odnotowano przypadki nadużywania oraz uzależnienia od deksstrometofanu i pseudoefedryny.

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 możliwość nadużywania deksstrometofanu i pseudoefedryny, szczególnie przez młodzież, stosowanie leku w tej grupie powinno być nadzorowane przez osoby dorosłe.

Produkt leczniczy należy odstawić, jeśli w trakcie leczenia pojawią się objawy ze strony układu nerwowego, takie jak nerwowość, zawroty głowy, bezsenność. Należy unikać stosowania produktu leczniczego u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, ponieważ deksstrometofan może nasilać reakcję alergiczną wskutek zwiększenia uwalniania histaminy.

Dekstrometofan 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 deksstrometofanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie leku Gripex Forte i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej,

śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Gripex Forte w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

#### 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 Forte.

#### Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego

Podczas stosowania pseudoefedryny zgłaszano przypadki niedokrwiennnej 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.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Ze względu na zawartość barwnika azowego (tartrazyna) 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, petydyna, pentazocyna, diamorfina), 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 (pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon czy dikumarol). Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, tj. niektóre leki nasenne lub leki przeciwpadaczkowe, np. fenobarbital, fenytoina, pirymidon, karbamazepina, jak również ryfampicyna może prowadzić do uszkodzenia

wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu. Izoniazyd indukuje wątrobowy system cytochromu P450, przez co przyspiesza metabolizm paracetamolu i wytwarzanie jego toksycznych metabolitów. Probenecyd istotnie hamuje eliminację metabolitów paracetamolu (siarczanu i glukuronianu) z ustroju, podczas gdy usuwanie samego paracetamolu nie ulega zmianie. Paracetamol przyspiesza eliminację lamotryginy z organizmu. Niektóre leki działające poprzez receptory beta-adrenergiczne mogą zmniejszać (salbutamol) lub zwiększać (propranolol) absorpcję paracetamolu. Propranolol może jednak hamować metabolizm paracetamolu poprzez inhibicję szlaków utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Łączne podawanie leku przeciwhistaminowego (nizatydyny) z paracetamolem zwiększa stężenie paracetamolu w osoczu krwi, co może wynikać z hamowania glukuronylotransferazy przez antyhistaminik. Kofeina nasila 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. 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. Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilać działanie pseudoefedryny na ciśnienie krwi. Chlorek amonu poprzez alkalizację moczu zwiększa zwrotną resorpcję metabolitów pseudoefedryny w nerkach i wydłuża czas jej działania. Leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) 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 może nasilać depresyjne działanie alkoholu, leków przeciwhistaminowych, psychotropowych na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Dekstrometorfan może nasilać działanie przeciwbólowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych takich jak ketorolak i tenoksykam.

**Inhibitory CYP2D6** Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie deksrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu deksrometorfanu (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 deksrometorfanu 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 deksrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiorydazyna.

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

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

##### Ciąża

Stosowanie produktu Gripex Forte w okresie ciąży jest przeciwwskazane (punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Stosowanie produktu Gripex Forte w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (punkt 4.3).

#### **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 ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy i senności.

#### **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 ( $< 1/10\ 000$ )                                                    |
| 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

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne

Częstość nieznana: Ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka kropkowa (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 (patrz punkt 4.4), u których stosowano paracetamol, 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**

W przypadku przyjęcia większej dawki niż zalecana pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Produkt zawiera trzy substancje czynne. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jednej lub wszystkich substancji. Leczenie przedawkowania powinno być prowadzone w szpitalu.

#### Przedawkowanie paracetamolu:

Przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku, kilkunastu godzin objawy takie jak nudności, wymioty, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpiekaniem 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:

Dekstrometorfan wykazuje niewielką toksyczność: przyjęcie dawek przekraczających 100-krotność dawki przeznaczonej dla osób dorosłych nie powodowało zgonu.

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.

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące. Dla odwrócenia toksycznego wpływu dekstrometorfanu na ośrodkowy układ nerwowy można zastosować nalokson (leczenie zaburzeń oddychania) i diazepam (leczenie przeciwdrgawkowe). Może być konieczne płukanie żołądka. 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 wydalanany 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.

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYD2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę dekstrometorfanu u ochotników. Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany dekstrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi – dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-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 niezmieniona postać dekstrometorfanu.

Jest wydalany w postaci niezmienionej oraz metabolitów z moczem (do 56% podanej dawki).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych literaturowych dla produktu złożonego.

Paracetamol: w dawkach od 4 do 20-krotnie większych niż maksymalna dopuszczalna dawka dobową nie wywoływał działania teratogennego u myszy oraz u szczurów. Zaobserwowano natomiast zaburzenia spermatogenezy i zanik jąder u szczurów.

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

Pseudoefedryna: brak wystarczających danych literaturowych.

Dekstrometorfan: brak wystarczających danych literaturowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Powidon K30

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Krospowidon (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwas stearynowy 50

Krzemionka koloidalna, bezwodna

*Otoczka:*

Hypromeloza typ 2910, 6 mPas,

Tytanu dwutlenek (E 171),

Tartrazyna, lak glinowy (E 102)

Makrogol 400

*Tusz do nadruku:*

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

10 szt. (1 blister po 10 szt.);

20 szt. (2 blistry po 10 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**

26161

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2020 r.

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