

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sinumedin Tabs, 650 mg + 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera:

650 mg paracetamolu (*Paracetamolum*)

10 mg fenylefryny chlorowodorku (*Phenylephrini hydrochloridum*)

4 mg chlorofenaminy maleinianu (*Chlorphenamini maleas*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera:

0,1 mg czerwieni koszenilowej (E 124),

0,13 mg brązu HT (E 155).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki obustronnie wypukłe, w kształcie fasolki, o ceglastej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe dolegliwości związanych z ostrym zapaleniem zatok przynosowych:

- ból głowy spowodowany niedrożnością zatok przynosowych,
- obrzęk błony śluzowej nosa i zatok przynosowych powodujący uczucie zatkanego nosa,
- nadmierna wydzielina z nosa (katar).

Łagodzi objawy przeziębienia i grypy (gorączka, stan ogólnego osłabienia i rozbicia).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawki:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: jedna tabletki, w razie konieczności dawkę można powtarzać, lecz nie częściej niż co 4-6 godzin.

Nie należy przyjmować więcej niż 6 tabletek (co odpowiada 3900 mg paracetamolu + 60 mg fenylefryny chlorowodorku + 24 mg chlorofenaminy maleinianu) w ciągu 24 godzin.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby: patrz punkty 4.3 i 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), patrz punkt 4.4.

Jeżeli gorączka występuje dłużej niż przez 3 dni leczenia, ból lub inne objawy dłużej niż 5 dni lub objawy ulegają nasileniu lub pojawiają się nowe, należy ocenić sytuację kliniczną.

Podawanie produktu leczniczego uzależnione jest od występowania objawów bólowych lub gorączki.

W przypadku ich ustąpienia powinno się zakończyć podawanie produktu leczniczego.

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężka niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek;
- nadciśnienie tętnicze;
- ciężkie choroby sercowo-naczyniowe (takie jak choroba wieńcowa, dławica piersiowa);
- tachykardia;
- zaburzenia rytmu serca;
- nadczynność tarczycy;
- jaskra;
- leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) i przez 2 tygodnie po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5);
- dzieci w wieku poniżej 12 lat;
- kobiety w ciąży i karmiące piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paracetamol należy podawać ostrożnie w następujących sytuacjach:

- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) (może prowadzić do methemoglobinemii i niedokrwistości hemolitycznej).
- Nie należy stosować jednocześnie innych leków zawierających paracetamol, innych sympatykomimetyków (takich jak leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, środki hamujące łaknienie lub leki psychostymulujące o działaniu podobnym do amfetaminy) oraz leków przeciwhistaminowych.
- Paracetamol należy podawać ostrożnie, unikając przedłużającego się leczenia u pacjentów z chorobami serca.
- Może rozwinąć się nadwrażliwość krzyżowa na leki przeciwhistaminowe: pacjenci uczuleni na jeden lek przeciwhistaminowy mogą być uczuleni także na inne.
- Należy zachować ostrożność i ocenić stosunek korzyści do ryzyka w następujących sytuacjach: choroby nerek, rozrost gruczołu krokowego, cukrzyca, astma oskrzelowa, przewlekły nieżyt oskrzeli, rozedma płuc, choroby sercowo-naczyniowe takie jak ciężka bradykardia, choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zespół Raynauda), zapalenie trzustki, zwężenie połączenia odźwiernika i dwunastnicy, choroby tarczycy.
- Pacjenci leczeni trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, maprotyliną lub innymi lekami działającymi przeciwcholinergicznie, łącznie z chlorofenaminą, powinni zgłosić jak najszybciej wystąpienie problemów żołądkowo-jelitowych, ze względu na możliwe ryzyko niedrożności porażennej jelit.
- Podczas stosowania paracetamolu istnieje większe ryzyko uszkodzenia wątroby u pacjentów:
 - przyjmujących długotrwale karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, prymidon, ryfampicynę, ziele dziurawca lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe;
 - u których zachodzi możliwość niedoboru glutationu np. z zaburzeniami łaknienia, zakażeniem HIV, odwodnionych, głodzonych lub wyniszczonych;
 - pijących regularnie alkohol. U pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową nie należy stosować więcej niż 2 g paracetamolu na dobę. Należy unikać picia alkoholu podczas stosowania tego produktu leczniczego;
 - z chorobami wątroby, w tym zespół Gilberta.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących leki obniżające ciśnienie krwi.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów wrażliwych na działanie leków uspokajających oraz pacjentów z padaczką, ponieważ może u nich dojść do interakcji z lekami stosowanymi do leczenia tych stanów.

- Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na astmę z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, ponieważ u mniej niż 5% pacjentów obserwowano skurcze oskrzeli po zastosowaniu paracetamolu.
- Długotrwałe przyjmowanie paracetamolu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek i ryzyka wystąpienia niewydolności nerek (nefropatii analgetycznej).
- 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 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 razie przedawkowania natychmiast zasięgnąć porady medycznej, nawet jeśli samopoczucie pacjenta jest dobre, z powodu ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Nie należy przekraczać dobowej dawki produktu leczniczego podanej w punkcie 4.2. Dawki większe niż zalecane nie zapewnią silniejszego działania przeciwbólowego; mogą za to spowodować bardzo ciężkie uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj w ciągu kilku dni. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli pacjent nie ma żadnych objawów przedawkowania.

Nie należy jednocześnie przyjmować z produktem leczniczym żadnych innych produktów zawierających paracetamol ze względu na ryzyko przekroczenia maksymalnej dawki dobowej paracetamolu. Podczas stosowania produktu leczniczego przed przyjęciem innych leków należy sprawdzać ich skład.

Dzieci

Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na dawkę paracetamolu w wysokości 650 mg oraz obecność pozostałych substancji czynnych.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Ze względu na zawartość fenylefryny i chlorofenaminy, u pacjentów w podeszłym wieku należy stosować produkt leczniczy ostrożnie. Szczególnie niekorzystnie może na nich wpłynąć bradykardia i zmniejszenie pojemności minutowej serca. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie u starszych pacjentów z chorobami serca (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie następujących objawów: zawroty głowy, sedacja, splątanie, hipotensja lub reakcja paradoksalna objawiająca się nadpobudliwością. Są oni szczególnie podatni na wystąpienie działań przeciwholinergicznym leków przeciwhistaminowych, takich jak suchota w jamie ustnej i zaleganie moczu. Jeżeli działania te są ciągłe lub znacznie nasilone, może być konieczne przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Czerwień koszenilowa (E 124) i brąz HT (E 155)

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 0,633 mg sodu w każdej tabletkce.

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Należy zwrócić uwagę pacjentom, że produkt leczniczy zawiera paracetamol i chlorofenaminę, które

mogą wywołać zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Paracetamol:

Paracetamol może zmieniać wartości następujących oznaczeń laboratoryjnych:

- Badania krwi: wydłuża czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących dawki podtrzymujące warfaryny, chociaż bez znaczenia klinicznego).
- Oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu: w diagnostycznych badaniach jakościowych, które wykorzystują jako odczynnik nitrozonafтол, paracetamol może dawać wyniki fałszywie dodatnie. Oznaczenia ilościowe nie powodują zaburzenia wyników.
- Paracetamol może wpływać na wyniki badań stężenia glukozy we krwi z wykorzystaniem oksydazy glukozowej i peroksydazy.
- W trakcie stosowania terapeutycznych dawek paracetamolu, może nastąpić podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej w surowicy.

Chlorofenamina:

- Testy skórne z wykorzystaniem alergenów: chlorofenamina może zaburzać wyniki testów skórnych. Zaleca się wstrzymanie podawania leku co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem testów skórnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zależne od paracetamolu

Paracetamol jest metabolizowany intensywnie w wątrobie, przez co może wchodzić w interakcje z innymi lekami, które wykorzystują te same szlaki metaboliczne lub mają zdolność wpływu na te szlaki poprzez ich hamowanie lub indukowanie. Niektóre z ich metabolitów są hepatotoksyczne, dlatego też ich jednoczesne podawanie z silnymi induktorami enzymatycznymi (ryfampicyna, określone leki przeciwdrgawkowe itp.), może doprowadzić do reakcji hepatotoksycznych, szczególnie w przypadku zastosowania większych dawek paracetamolu.

Spośród leków, z którymi wystąpienie interakcji jest najbardziej prawdopodobne należy wymienić następujące:

- Doustne leki przeciwzakrzepowe (acenokumarol, warfaryna): możliwe nasilenie działania przeciwzakrzepowego poprzez zahamowanie syntezy wątrobowej czynników krzepnięcia. Pomimo to, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy, z okresowym kontrolowaniem INR (International Normalized Ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany).
- Alkohol etylowy: nasilenie toksyczności paracetamolu poprzez możliwą indukcję wytwarzania w wątrobie produktów hepatotoksycznych (pochodnych paracetamolu).
- Leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital, metylofenobarbital, prymidon): ograniczenie biodostępności paracetamolu łącznie z nasileniem hepatotoksyczności w przypadku przedawkowania, zależne od indukcji metabolizmu wątrobowego.
- Węgiel aktywowany: zmniejsza wchłanianie paracetamolu w przypadku natychmiastowego podania po przedawkowaniu.
- Izoniazyd: zmniejszenie klirensu paracetamolu, z możliwym nasileniem jego siły działania i (lub) toksyczności, poprzez zahamowanie jego metabolizmu wątrobowego.
- Lamotrygina: zmniejszenie biodostępności lamotryginy, z możliwym zmniejszeniem jej siły działania, poprzez możliwą indukcję jej metabolizmu wątrobowego.
- Metoklopramid i domperydon: nasilają wchłanianie paracetamolu w jelicie cienkim poprzez wpływ na szybkość opróżniania żołądkowego.
- Probenecyd: wydłuża okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji; zmniejsza jego degradację i wydalanie metabolitów z moczem.
- Żywyce jonowymiennie (cholestyramina): zmniejszenie wchłaniania paracetamolu z możliwym zahamowaniem jego działania poprzez zatrzymanie paracetamolu w jelicie.
- Ryfampicyna: nasila klirens paracetamolu i tworzenie jego hepatotoksycznych metabolitów poprzez możliwą indukcję jego metabolizmu wątrobowego.
- Zydowudyna: chociaż opisano możliwe nasilenie toksyczności zydowudyny (neutropenia, hepatotoksyczność) u niektórych pacjentów, nie wydaje się, że istnieje jakaś interakcja o charakterze kinetycznym pomiędzy obydwoma produktami leczniczymi.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu 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).

Interakcje zależne od fenylefryny

- Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): należy unikać ich jednoczesnego podawania lub nie podawać fenylefryny co najmniej 15 dni od zakończenia leczenia (czas ten ustalono jako niezbędny do ustąpienia działania hamującego enzymy MAO, prowadzącego do zmniejszenia metabolizmu fenylefryny).
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina, amoksapina, klomipramina, dezipramina i doksepina mogą nasilać działanie fenylefryny.
- Wziewne leki znieczulające, takie jak cyklopropan lub halotan: mogą nasilać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu.
- Guanetydyna (lek przeciwnadciśnieniowy blokujący neurony adrenergiczne), może wywołać ciężkie nadciśnienie.
- Leki mające wpływ na przewodzenie w sercu, takie jak glikozydy nasercowe wymagana jest ostrożność.
- Siarczany atropiny: hamuje odruch zwalniający akcję serca wywołany przez fenylefrynę i nasila odpowiedź presyjną fenylefryny.

Interakcje zależne od chlorofenaminy

- Alkohol lub produkty lecznicze wywołujące depresję ośrodkowego układu nerwowego: mogą nasilać działanie depresyjne tych leków lub leków przeciwhistaminowych, takich jak chlorofenamina, mogąc wywołać objawy ich przedawkowania.
- Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), łącznie z furazolidonem i prokarbazyną: należy unikać ich jednoczesnego stosowania ze względu na możliwość wydłużenia i nasilenia działania przeciwocholinergicznego i depresyjnego w stosunku do ośrodkowego układu nerwowego wywoływanego przez leki przeciwhistaminowe.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, maprotylina (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny) lub inne leki wykazujące działanie przeciwocholinergiczne: może nasilać działanie przeciwocholinergiczne tych leków lub leków przeciwhistaminowych o działaniu takim jak chlorofenamina. Jeżeli wystąpią dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy zalecić pacjentom jak najszybszy kontakt z lekarzem, ponieważ może rozwinąć się porażenna niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest wystarczających danych, aby w pełni określić bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Paracetamol

Badania epidemiologiczne prowadzone wśród kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania paracetamolu podawanego w zalecanych dawkach. Chociaż nie przeprowadzono badań kontrolowanych, wykazano że paracetamol przechodzi przez łożysko, w związku z czym nie zaleca się przyjmowania paracetamolu z wyjątkiem zdecydowanej konieczności.

Fenylefryna

Nie przeprowadzono badań kontrolowanych u ludzi.

Chlorofenamina

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały występowania działań niepożądanych u płodów. Nie przeprowadzono badań kontrolowanych u ludzi.

Nie istnieją wystarczające dane dotyczące stosowania substancji czynnych tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią.

Paracetamol

W mleku matki zmierzono maksymalne stężenia w zakresie od 10 do 15 µg/mL (od 66,2 do 99,3 µmoli/L) po czasie od 1 do 2 godzin od połknięcia przez matkę dawki jednorazowej 650 mg, w moczu dzieci karmionych piersią nie wykryto paracetamolu ani jego metabolitów. Okres półtrwania w fazie eliminacji paracetamolu w mleku matki wynosi od 1,35 do 3,5 godzin.

Fenylefryna

Istnieją ograniczone dane dotyczące przenikania fenylefryny do mleka kobiet lub samic zwierząt. Nie można wykluczać ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Chlorofenamina

Ponieważ do mleka matki przenikają niewielkie ilości leków przeciwhistaminowych, istnieje ryzyko wystąpienia u dziecka działań niepożądanych, takich jak pobudzenie nie występujące wcześniej. Chlorofenamina może zahamować laktację ze względu na swoje działanie przeciwocholinergiczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy stosowany w zalecanych dawkach może spowodować senność i uspokojenie, co może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpi senność i uspokojenie, nie należy prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania			
	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często lub rzadko</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Częstość nieznana</u>
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		rzadko zaburzenia morfologii krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna lub trombocytopenia), z objawami takimi jak nietypowe krwawienie, bóle gardła lub zmęczenie	trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, neutropenia	
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>		reakcje nadwrażliwości (kaszel, trudności z połykaniem, szybkie bicie serca, świąd, opuchnięcie powiek lub okolic oczu, twarzy, języka, duszność, zmęczenie itp.), nadwrażliwość na światło,	reakcje nadwrażliwości (swędząca wysypka grudkowo-plamista, pokrzywka, obrzęk krtani, obrzęk naczyń ruchowy, reakcje anafilaktoidalne)	

		nadwrażliwość krzyżowa na podobne leki		
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>			hipoglikemia	kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego w postaci senności, nudności i osłabienia mięśniowego, które u części pacjentów znikają po 2-3 dniach leczenia, dyskinezy w obrębie twarzy, zaburzenia koordynacji (sztywność), drżenia, parestezje	pobudzenie paradoksalne, szczególnie przy stosowaniu dużych dawek u dzieci lub osób w podeszłym wieku, charakteryzujące się niepokojem, bezsennością, nerwowością, majaczeniem, kołataniem serca, a także drgawkami		niepokój, lękliwość, nerwowość, osłabienie, drżenia, bezsenność, bóle głowy (przy dużych dawkach może to być objawem nadciśnienia), zawroty głowy, w dużych dawkach mogą wystąpić drgawki, parestezje i psychoza z omamami
<u>Zaburzenia oka</u>	widzenie nieostre, podwójne widzenie			
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		szumy uszne, ostre zapalenie błędnika		
<u>Zaburzenia serca</u>		na ogół przy przedawkowaniu: zaburzenia rytmu serca, kołatanie, tachykardia	zawał mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu	ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, ciężka bradykardia, zwiększenie wysiłku mięśnia serca ze względu na wzrost oporu obwodowych naczyń tętniczych, co dotyczy szczególnie pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego lub wieńcowego. Może wystąpić lub zaostrzyć się niewydolność serca związana z chorobą serca, a także kołatanie serca (przy stosowaniu dużych dawek).
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>		hipotensja, nadciśnienie	krwawienie domózgowe (na ogół przy dużych	nadciśnienie (na ogół przy stosowaniu większych dawek i u osób podatnych),

			dawkach lub u osób podatnych)	skurcz naczyń obwodowych z ograniczeniem przepływu krwi do narządów ważnych dla funkcji życiowych (działania naczyniowoskurczowe są bardziej prawdopodobne u pacjentów hipowolemicznych), chłodne kończyny, hipotensja. W przypadku przedłużonego stosowania może wystąpić niedobór objętości osocza.
<u>Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia</u>	suchość błony śluzowej nosa i gardła, wysychanie błon śluzowych	ucisk w klatce piersiowej, sapanie	obrzęk płuc (na ogół przy dużych dawkach lub u osób podatnych)	zaburzenia oddechowe, zwężenia oskrzeli
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	suchość w jamie ustnej, utrata apetytu, zmiany dotyczące odczuwania smaków i zapachów; dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu), które mogą ulec zmniejszeniu przy stosowaniu leku łącznie z pokarmem		ból brzucha, niestrawność, nudności, biegunka	
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		rzadko może rozwinąć się: cholestaza, zapalenie wątroby lub inne zaburzenia czynności wątroby (łącznie z bólami w nadbrzuszu lub brzucha, ciemnym zabarwieniem moczu, itp.)	toksyczne uszkodzenie wątroby (żółtaczką)	niewydolność wątroby

<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	nasilone pocenie			bladość skóry, piloerekcja, zespół Stevensa-Johnsona
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	zatrzymanie moczu i (lub) trudności z oddaniem moczu			niewydolność nerek
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		impotencja, krwawienia międzymiesiączkowe		
<u>Badania diagnostyczne</u>				podwyższony poziom aminaz wątrobowych, podwyższony poziom bilirubiny

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 kwasinę 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

Paracetamol

Po przedawkowaniu występuje ryzyko ciężkiego działania toksycznego na wątrobę, szczególnie u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, długotrwale spożywających alkohol, przewlekłe niedożywionych, stosujących substancje indukujące enzymy oraz u bardzo szczupłych dorosłych (<50 kg).

Działanie toksyczne na wątrobę występuje dopiero po upływie 24–48 godzin po spożyciu. Przedawkowanie może prowadzić do zgonu. W razie przedawkowania należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, nawet jeśli nie występują żadne objawy.

Objawy: nudności, wymioty, jadłowstręt, bladość, ból brzucha występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 24 godzin.

Znaczne przedawkowanie powoduje ciężkie działanie toksyczne na wątrobę z cytolizą komórek wątroby, prowadząc do niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej oraz encefalopatii, co może prowadzić do śpiączki i zgonu. Jednocześnie można zaobserwować zwiększenie aktywności

aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny.
Przedawkowanie może też prowadzić do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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. Warto podać 60-100 g węgla aktywowanego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia 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: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną lub (i) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach. Leczenie zatrucia powinno być prowadzone w szpitalu, w warunkach oddziału intensywnej terapii.

Fenylefryna i chlorofenamina

Przedawkowanie fenylefryny powoduje nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego z objawami takimi jak niepokój, lęk, pobudzenie, bóle głowy (mogą być objawami nadciśnienia), drgawki, bezsenność, splątanie, drażliwość, drżenia, brak apetytu, nudności, wymioty, psychoza z omamami (częściej u dzieci) i wpływ na układ sercowo-naczyniowy w postaci nadciśnienia (czasami łącznie z krwawieniem do mózgu i obrzękiem płuc), zaburzeniami rytmu, kołataniem, skurczem naczyń obwodowych i trzewnych, zmniejszeniem przepływu krwi w narządach niezbędnych do życia powodującym zmniejszenie ukrwienia nerek oraz zmniejszeniem produkcji moczu i kwasicy metaboliczną; z nasileniem pracy serca na skutek wzrostu obwodowego oporu tętniczego. Ciężkie objawy naczynioskurczowe bardziej prawdopodobnie rozwiną się u pacjentów hipowolemicznych, z ciężką bradykardią. W przypadku przedłużonego stosowania może dojść do zmniejszenia objętości osocza. Ponadto, mogą pojawić się inne objawy związane z przedawkowaniem chlorofenaminy, takie jak: działanie przeciwocholinergiczne (sztywność lub niestabilność, nasilona senność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nosa lub gardła, zaczerwienienie, duszność), zaburzenia rytmu serca, depresja OUN lub jego pobudzenie (omamy, drgawki, bezsenność). Te ostatnie objawy mogą pojawić się w postaci późnej; hipotensja (uczucie omdlewania).

W przedawkowaniu chlorofenaminy i fenylefryny stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Paracetamol w połączeniach (bez psycholeptyków).

kod ATC: N 02 BE 51

Paracetamol

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe oraz niewielką aktywność przeciwzapalną. Jest aktywnym metabolitem fenacetyny o znacznie mniejszej toksyczności. Paracetamol poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (szczególnie COX-3), hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego działania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, co powoduje podwyższenie progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi. Paracetamol stymuluje aktywność szlaków serotoninergicznych zstępujących, które blokują przewodzenie bodźców nocyceptywnych do rdzenia kręgowego z tkanek obwodowych. Zgodnie z tym niektóre dane doświadczalne wskazują, że podanie antagonistów różnych podtypów receptorów

serotoninergetycznych do rdzenia kręgowego może spowodować zniesienie działania antynocyceptywnego paracetamolu.

Działanie obniżające gorączkę jest związane z hamowaniem syntezy PGE₁ w podwzgórzu, narządzie fizjologicznie koordynującym proces termoregulacji.

Fenylefryny chlorowodorek

Fenylefryna należy do grupy fenyloetyloamin. Jest sympatykomimetykiem, agonistą receptorów adrenergicznych alfa-1. Fenylefryna działa wazokonstrykcyjnie, co powoduje czasowe zmniejszenie przekrwienia i obrzęku błony śluzowej nosa. Jej działanie na serce polega na przyspieszeniu rytmu serca i ograniczeniu wydajności jego pracy.

Chlorofenaminy maleinian

Chlorofenamina jest środkiem przeciwhistaminowym działającym na zasadzie antagonizmu receptora histaminergicznego H₁ (poprzez inhibicję kompetycyjną). Chlorofenamina należy do grupy amin alkilowych. Hamuje nadmierną produkcję śluzowej wydzieliny nosa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, metabolizm i wydalanie produktu leczniczego uzależnione jest od jego substancji czynnych.

Paracetamol

Jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi 75-85%. Jest wchłaniany w dużej ilości i szybko, osiąga maksymalne stężenia w surowicy w postaci czynnej farmaceutycznie po 0,5-2 godzinach. Wiąże się z białkami osocza w około 10%. Czas potrzebny do uzyskania maksymalnego działania wynosi od 1 do 3 godzin, a jego działanie trwa przez 3 do 4 godzin. Metabolizm paracetamolu podlega efektowi pierwszego przejścia wątrobowego, a następnie przebiega według kinetyki liniowej. Taka zależność liniowa znika w przypadku podawania dawek większych niż 2 g. Paracetamol jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie (90-95%) i wydalany jest głównie z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym, w mniejszym stopniu w postaci siarczanu i związany z cysteiną. Mniej niż 5% jest wydalane w postaci niezmienionej. Jego okres półtrwania wynosi 1,5-3 godziny (wzrasta w przypadku przedawkowania i u pacjentów z niewydolnością wątroby, osób w podeszłym wieku i dzieci). Większe dawki mogą wysycić zwykłe mechanizmy metaboliczne wątroby, a wtedy wykorzystywane są inne szlaki metaboliczne, które mogą spowodować powstanie metabolitów hepatotoksycznych i prawdopodobnie nefrotoksycznych na skutek wyczerpania puli glutationu.

Fenylefryna

Fenylefryny chlorowodorek wchłaniany jest z przewodu pokarmowego szybko i w sposób nieregularny. Fenylefryna jest szybko metabolizowana w jelicie cienkim i wątrobie za pośrednictwem enzymu monoaminoooksydazy. Działanie farmakologiczne pojawia się szybko i może trwać przez kilku godzin. Jej dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 38%, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 2 do 3 godzin.

Chlorofenamina

Chlorofenaminy maleinian wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-6 godzinach po podaniu doustnym. Chlorofenamina wydaje się podlegać w znaczącym stopniu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Ulega dystrybucji poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy do ośrodkowego układu nerwowego, a poza tym do wszystkich innych tkanek. Dane literaturowe wskazują na biodostępność rzędu 25-45%. Dystrybucja w tkankach i płynach ustrojowych nie jest pełna. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 14-25 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono następujące działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale wystąpiły one u zwierząt przy ekspozycji na dawki podobne do stosowanych klinicznie i mogą one mieć znaczenie kliniczne.

Plodność: badania przewlekłej toksyczności u zwierząt wykazały, że większe dawki paracetamolu powodują zanik jąder i zahamowanie spermatogenezy. Znaczenie tego odkrycia dla człowieka jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

powidon 30
kroscarmeloza sodowa
magnezu stearynian
Prosolv Easy tab SP:
celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna bezwodna
sodu stearylofumarany
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki:

hypromeloza
hydroksypropyloceluloza
brąz HT (E 155)
czerwień koszenilowa (E 124)
Capol 1295 (wosk biały i воск Carnauba).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
1 op. - 6 szt., 10 szt., 20 szt.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. + 48 42 22-53-100

E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28099

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2023 r.

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