

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gripex Control Duo, 500 mg + 65 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera:

Substancje czynne:

Paracetamol (paracetamol) 500 mg

Coffeinum (kofeina) 65 mg

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sorbitol 180,1mg,

Tartrazyna (E 102) 0,13 mg,

Syrop glukozowy kukurydziany odwodniony (źródło glukozy) 56,7 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, owalne, o wymiarach około 20 mm x 9 mm, obustronnie wypukłe tabletki z napisem „G” z jednej strony oraz rowkiem dzielącym z drugiej strony.

Rowek dzielący na tabletkę jedynie umożliwia przełamanie tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia, nie służy do dzielenia tabletki na dwie równe mniejsze dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Łagodzenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak: gorączka, bóle gardła, bóle mięśniowe i kostno-stawowe, złe samopoczucie, zmęczenie, osłabienie uwagi.

Bóle o różnej etiologii: głowy, w tym migrena, mięśni, zębów, nerwobóle, bóle menstruacyjne, kostno-stawowe, pooperacyjne i pourazowe.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lek jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 65 kg

Zazwyczaj stosowana dawka to 1-2 tabletki (500 mg do 1000 mg paracetamolu) co 4 godziny, jeśli konieczne. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 g paracetamolu i 520 mg kofeiny (8 tabletek).

Dorośli i młodzież o masie ciała od 43 kg do 65 kg

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletkę co 4 godziny (500 mg paracetamolu), jeśli to konieczne. Maksymalna dawka dobową wynosi 3 g paracetamolu i 390 mg kofeiny (6 tabletek).

Dorośli i młodzież o masie ciała od 33 kg do 43 kg

Zazwyczaj stosowana dawka paracetamolu to 1 tabletka (500 mg paracetamolu) co 6 godzin, jeśli to konieczne. Maksymalna dawka dobową wynosi 2 g paracetamolu i 260 mg kofeiny (4 tabletki).

Dzieci poniżej 12 lat

Nie należy stosować leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę można połknąć popijając szklanką wody lub ją rozpuścić, aby przyjąć lek w postaci płynu. Należy wówczas wrzucić tabletkę (w całości lub przełamaną) do ok. ½ szklanki ciepłej wody (temp. ok. 30-40°C) i mieszać do momentu rozpuszczenia.

Lekko mętny, jasnożółty płyn wypić w ciągu godziny od przygotowania.

Osoby mające trudności z połknięciem tabletki w całości (w tym osoby w wieku poniżej 18 lat i osoby w podeszłym wieku) mogą podzielić tabletkę na dwie części.

Należy stosować możliwie najniższą skuteczną dawkę leku, przez możliwie najkrótszy czas.

Produktu nie wolno stosować dłużej niż przez 3 dni bez konsultacji z lekarzem.

Niewydolność nerek:

U pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania leku.

W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 10-50 ml/min), minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku powinien wynosić 6 godzin. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min), minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku powinien wynosić 8 godzin.

Niewydolność wątroby:

W przypadku stabilnej, przewlekłej niewydolności wątroby, stosowanie paracetamolu, zgodnie z wyżej wymienionym schematem dawkowania, zwykle nie powoduje uszkodzenia wątroby. Jednakże, nie zaleca się podawać tym pacjentom maksymalnych dawek i zaleca się zachować odstęp co najmniej 6 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dobowa dawka paracetamolu nie powinna być większa niż 2 g/dobę, o ile lekarz nie zalecił inaczej.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na paracetamol lub kofeinę albo którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek,
- zaburzeń rytmu serca,
- wrodzonego niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i reduktazy methemoglobinowej,
- w ciąży i okresie karmienia piersią
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- choroby alkoholowej
- stosowania inhibitorów MAO oraz w okresie do 2 tygodni po ich odstawieniu

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Gripex Control Duo zawiera paracetamol. Ze względu na ryzyko przedawkowania pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali tego produktu jednocześnie z innymi lekami

zawierającymi paracetamol. Ponadto produktu nie należy stosować razem z innymi lekami zawierającymi kofeinę.

W czasie przyjmowania produktu leczniczego nie wolno pić alkoholu. 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 w przypadku stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z ostrym zapaleniem wątroby, chorobą alkoholową lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym lub produkty lecznicze, które indukują enzymy mikrosomalne wątroby (np. ryfampicyna, izoniazyd, chloramfenikol, leki nasenne oraz leki przeciwdrgawkowe, w tym fenobarbital, fenytoina oraz karbamazepina, ziele dziurawca). U osób ze schorzeniami wątroby istnieje zwiększone ryzyko przedawkowania i uszkodzenia wątroby przez paracetamol. Stosowanie leku w dawkach wyższych niż zalecane może prowadzić do ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby. Ryzyko przedawkowania jest wyższe u pacjentów z chorobami wątroby. W trakcie leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

Ponadto produkt leczniczy Gripex Control Duo należy ostrożnie stosować u osób:

- z niewydolnością nerek (należy monitorować wydolność nerek).
- z niewydolnością oddechową,
- z astmą oskrzelową,
- z dziedziczną nietolerancją fruktozy
- niedożywionych
- odwodnionych

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.

Należy zachować ostrożność u osób w podeszłym wieku.

Ciężkie skórne działania niepożądane:

Zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka i ostra uogólniona osutka krostkowa związane ze stosowaniem paracetamolu. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować w kierunku wystąpienia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) należy natychmiast przerwać leczenie tym produktem leczniczym i zasięgnąć porady lekarza.

Gripex Control Duo z jedzeniem i piciem

Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem. W trakcie przyjmowania tego produktu, należy unikać nadmiernego spożycia kofeiny (np. kawy, herbaty oraz niektórych napojów w puszkach, ponieważ nadmiar kofeiny może powodować uczucie niepokoju, drażliwość, bezsenność oraz czasami przyspieszone bicie serca).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych.

Sorbitol

Lek zawiera 180,1 mg sorbitolu w każdej tabletkie i stosowanie go przez pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy jest przeciwwskazane (p. pkt. 4.3).

Glukoza

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Tartrazyna (E 102).

Lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

- Paracetamol może nasilać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i leków przeciwzakrzepowych (warfaryny, kumaryny). Regularne codzienne przyjmowanie paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny lub innych leków z grupy kumaryn, powodując ryzyko wystąpienia krwawień, okazjonalne przyjmowanie paracetamolu nie ma znaczenia klinicznego.
- Podawanie w skojarzeniu z ryfampicyną, lekami przeciwpadaczkowymi, barbituranami lub innymi lekami indukującymi enzymy mikrosomowe wątroby powoduje zwiększenie ryzyka uszkodzenia wątroby.
- Metoklopramid przyspiesza, a wszystkie cholinolityki opóźniają wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego.
- Kolestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu i dlatego nie należy jej przyjmować w ciągu pierwszej godziny po podaniu paracetamolu.
- Probenecyd wydłuża okres półtrwania paracetamolu.
- Łączne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.
- Salicylamid wydłuża czas wydalania paracetamolu.
- Kofeina nasila działanie przeciwbólowe paracetamolu.
- 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).

Kofeina

- Kofeina może zmniejszyć działanie nasenne lub hamować działanie przeciwdrgawkowe barbituranów. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z środkami nasennymi (np. benzodiazepiny, barbiturany, leki przeciwhistaminowe, itp.)
- Odstawienie kofeiny zwiększa stężenie litu w surowicy, ponieważ kofeina może zwiększać klirens nerkowy litu; w związku z tym w przypadku odstawienia kofeiny konieczna może być redukcja dawki litu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania.
- Pacjentów z chorobą alkoholową, którzy powracają do zdrowia w wyniku leczenia disulfiramem, należy przestrzec, aby unikali stosowania kofeiny w celu uniknięcia ryzyka wystąpienia pogorszenia zespołu odstawienia alkoholu wskutek pobudzenia sercowo-naczyniowego oraz mózgowego wywołanego kofeiną.
- Kofeina w skojarzeniu z lekami symatykomimetycznymi lub lewotyroksyną może wywoływać tachykardię ze względu na działanie synergistyczne. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

- Jednoczesne stosowanie kofeiny z teofiliną może zmniejszać wydzielanie teofiliny.
- Kofeina zwiększa stężenie klozapiny w surowicy ze względu na prawdopodobne interakcje na poziomie mechanizmów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Należy monitorować stężenie klozapiny w surowicy. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania.
- Nikotyna, fenytoina oraz fenylopropanoloamina zmniejszają okres półtrwania kofeiny w fazie eliminacji.
- Doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna, chinolony i werapamil zwalniają metabolizm kofeiny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować leku w ciąży ze względu na możliwe ryzyko zmniejszenia wagi urodzeniowej noworodków i poronienia związane z obecnością kofeiny.

W czasie ciąży obserwuje się zwolnienie metabolizmu kofeiny i wyższe stężenia w surowicy przy nie zwiększonej dawce leku.

Karmienie piersią

Paracetamol i kofeina przenikają do mleka matki.

Nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Ze względu na potencjalny mechanizm działania na cyklooksygenazę oraz syntezę prostaglandyn paracetamol może wpływać na płodność kobiety poprzez odwracalny wpływ na owulację.

W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ paracetamolu na płodność samców. Nieznane jest znaczenie tego działania w przypadku ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gripex Control Duo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często (>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)

Układ lub narząd	Częstość	Działania niepożądane
Paracetamol		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, agranulocytoza, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne Reakcje nadwrażliwości skórnej włącznie z wysypką skórą, obrzękiem naczyńnioruchowym i ciężkie reakcje skórne, takie jak: ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona (pęcherzowy rumień wielopostaciowy) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia serca / Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Obrzęki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, krwotok, bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Były zgłaszane bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takie jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – Toxic Epiderma Necrolysis), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens - Johnson Syndrome), ostra uogólniona osutka krostkowa, wykwity polekowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Nefropatie i tubulopatie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Kofeina		
Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Nieznana	Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia serca	Nieznana	Kołatanie serca
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Bezsennność Niepokój ruchowy, Lęk, Rozdrażnienie Nerwowość
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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

Paracetamol

Powstający w niewielkiej ilości (ok. 5%), przy zastosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu, potencjalnie hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) jest całkowicie sprzężany z glutationem i wydalany w połączeniu z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W razie zastosowania dużych dawek paracetamolu może nastąpić wyczerpanie zapasów wątrobowego glutationu, co powoduje nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie. Może to prowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy oraz ostrej niewydolności wątroby.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u osób, które spożyły jednorazowo 10 g paracetamolu lub więcej. Spożycie 5 g paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- Pacjenci przyjmujący długotrwale karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, prymidon, ryfampicynę, ziele dziurawca lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe;
- Pacjenci regularnie nadużywający alkoholu;
- Pacjenci, u których zachodzi możliwość niedoboru glutationu, np. z zaburzeniami łąknienia, mukowiscydozą, zakażeniem wirusem HIV, niedożywionych lub wyniszczonych.

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach to bladość, nudności, wymioty, brak łąknienia, ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12-48 godzin po spożyciu dając o sobie znać rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu niewydolność wątrobowa może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików, objawiającą się bólem w okolicy lędźwiowej, krwimocz i białkomocz mogą się rozwinąć nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania paracetamolu konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia. Pomimo braku wczesnych objawów pacjentów należy natychmiast skierować do szpitala. Objawy zatrucia mogą ograniczać się do nudności i wymiotów i mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów.

Postępowanie przy zatruciu powinno być prowadzone zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

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 aktywowanego doustnie, najlepiej

roz mieszanego z wodą. Należy oznaczyć stężenie paracetamolu w osoczu po 4 godzinach od spożycia paracetamolu (lub później – wcześniejsze pomiary są niewiarygodne). Leczenie N-acetylocysteiną można zastosować do 24 godzin po spożyciu paracetamolu, jednakże jest ono najbardziej skuteczne do 8 godzin po spożyciu (skuteczność antidotum gwałtownie maleje po tym czasie). W razie konieczności pacjent powinien otrzymać N-acetylocysteinę dożylnie, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeżeli nie występują wymioty, można zastosować doustnie metioninę jako dobry zamiennik w razie dużej odległości do szpitala. Postępowanie z pacjentami z ciężką niewydolnością wątroby po okresie 24 godzin od zatrucia powinno być uzgodnione ze specjalistą hepatologiem. Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

Kofeina

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie kofeiny może skutkować bólem w okolicy nadbrzusza, wymiotami, diurezą, tachykardią lub zaburzeniami rytmu serca, pobudzeniem OUN (bezsenna, niepokój, podniecenie, pobudzenie, drżaczka, drżenie oraz napady drgawek). Należy zauważyć, że w razie wystąpienia klinicznie istotnych objawów przedawkowania kofeiny przy stosowaniu tego produktu, spożyta ilość byłaby skojarzona z ciężkim uszkodzeniem wątroby związanym z podaniem paracetamolu.

Postępowanie

Nie jest dostępne żadne swoiste antidotum, ale można stosować ogólne środki wspomagające (np. nawodnienie, podtrzymywanie funkcji życiowych). Należy podać węgiel aktywowany doustnie, najlepiej w ciągu godziny od przedawkowania. Skutki ośrodkowe przedawkowania mogą być leczone podanym dożylnie lekami uspokajającymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Połączenia paracetamolu z innymi lekami z wyjątkiem psycholeptyków, kod ATC: **N 02 BE51**

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. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu wywołuje działanie przeciwgorączkowe. Działanie przeciwbólowe paracetamolu zbliżone jest do działania NLPZ, jednak paracetamol w odróżnieniu od leków tej grupy, nie hamuje obwodowo syntezy prostaglandyn. Dlatego nie działa przeciwzapalnie i nie wywołuje typowych dla NLPZ działań niepożądanych. Paracetamol w przeciwieństwie do salicylanów nie wchodzi w reakcję z endogennym kwasem moczowym, a podawany w dawkach terapeutycznych nie wpływa na równowagę kwasowo-zasadową. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Kofeina jest metyloksantyną o budowie chemicznej zbliżonej do teofiliny. Główny mechanizm działania polega na kompetycyjnym hamowaniu fosfodiesterazy, enzymu powodującego 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 nasila przeciwbólowe działanie paracetamolu oraz przyspiesza jego wchłanianie do krwi. 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 zwiększenie filtracji kłębkowej. Nie wpływa na ciśnienie tętnicze krwi. Bezpośrednie działanie stymulujące kofeiny na błonę śluzową powoduje zwiększenie sekrecji soku żołądkowego. Tolerancja i przyzwyczajenie rozwija się tylko w niewielkim stopniu a objawy odstawienia są słabe. Kofeina nie powoduje uzależnienia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol

Wchłanianie

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie 10 -60 min od zażycia. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem.

Dystrybucja

Paracetamol jest słabo wiązany z białkami osocza (w dawkach terapeutycznych w 25%-50%).

Metabolizm

Głównym metabolitem paracetamolu (ok. 90%) u dorosłych jest połączenie z kwasem glukuronowym, a u dzieci także z siarkowym. Powstający w niewielkiej ilości hepatotoksyczny metabolit pośredni, N-acetylo-p-benzochinoimina, (ok. 5%) wiąże się z wątrobowym glutationem, a następnie w połączeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym wydalany jest z moczem. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby

Eliminacja

Okres półtrwania leku wynosi 2 do 4 godzin. Zasadniczą drogą eliminacji leku jest jego biotransformacja w wątrobie. Tylko niewielka jego część (2-4%) wydalana jest w postaci niezmienionej przez nerki.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Okres półtrwania paracetamolu u osób z wyrównaną niewydolnością wątroby jest podobny do oznaczanego u osób zdrowych. W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania paracetamolu może się wydłużyć. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane. Nie obserwowano wówczas kumulacji, hepatotoksyczności ani zaburzeń sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni pacjentom z przewlekłą wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Ponad 90% dawki terapeutycznej paracetamolu jest zwykle wydalane z moczem w postaci metabolitów w ciągu 24 godzin. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zdolność wydalania polarnych metabolitów jest ograniczona, co może prowadzić do ich kumulacji. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zaleca się wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami paracetamolu.

Kofeina

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 godz. Jest metabolizowana w wątrobie, metabolity wydalone przez nerki. W czasie ciąży obserwowano zwolnienie metabolizmu kofeiny i wyższe 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

Dane dostępne dla poszczególnych substancji pokazują, że dawki wykazujące w badaniach na zwierzętach toksyczność ostrą, były zdecydowanie większe, niż zalecane dawki terapeutyczne.

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych paracetamolu dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach uważanych za większych niż maksymalne dawki podawane ludziom, co jest wystarczające, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. Brak danych klinicznych dotyczących mutagenności, teratogenności i rakotwórczości paracetamolu u ludzi. U zwierząt wykazano szkodliwy wpływ na jądra. Pojedyncze badania na myszach wykazały rakotwórczość paracetamolu w bardzo dużych dawkach, nie spotykanych w warunkach klinicznych. Długotrwałe stosowanie paracetamolu w dużych dawkach, wielokrotnie większych niż dawki stosowane u ludzi, powodowało degenerację wątroby, nerek, tkanek limfatycznych oraz zmiany liczby krwinek. Metabolity odpowiedzialne za te zmiany występują także u ludzi i z tego powodu paracetamol nie powinien być stosowany przez pacjentów długotrwale w dużych dawkach.

Badania *in vitro* wykazują silne działanie mutagenne kofeiny, a badania przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wskazują, że duże dawki mogą być teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy,
Krospowidon (typ A),
Powidon, K29/32,
Sukraloza,
Sorbitol,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Talk,
Magnezu stearynian,
Opadry II 200F220052:
Alkohol poliwinylowy
Talk,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Makrogol 3350,
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A,
Żółcień chinolinowa (E 104),
Tartrazyna (E 102),
Żelaza tlenek żółty (E 172),
Sodu wodorowęglan (E 500),
Indygotyna (E 132),
Aromat cytrynowy 87.A069:
Olejek cytrynowy,
Syrop glukozowy kukurydziany odwodniony.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

4, 6, 8, 16 lub 24 tabletki.

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

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

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

26361

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

21-04-2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO