

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grypostop, 325 mg + 30 mg + 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera: 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*) i 15 mg dekstrometorfanu bromowodoru (*Dextromethorphanhydrobromidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie objawów przeziębienia, grypy, stanów grypopodobnych (gorączka, katar, kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśniowe i kostno-stawowe).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież powyżej 12 roku życia: 2 tabletki, w razie konieczności 3 do 4 razy na dobę, nie częściej niż co 4 godziny.

Nie zażywać więcej niż 8 tabletek w ciągu doby. Należy zasięgnąć porady lekarza, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież

Grypostop nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- niedokrwistość,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze zawierające paracetamol, dekstrometofan lub pseudoefedrynę lub inne sympatykomimetyki (takie jak produkty lecznicze zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, środki hamujące łaknienie lub produkty lecznicze psychostymulujące o działaniu podobnym do amfetaminy),
- u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), obecnie lub w ciągu dwóch ostatnich tygodni,

- u dzieci w wieku poniżej 12 lat,
- kaszel z dużą ilością wydzieliny,
- astma oskrzelowa i kaszel związany z astmą oskrzelową,
- ciężkie nadciśnienie,
- ciężka choroba niedokrwienna serca,
- mukowiscydoza,
- ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.
- Nie stosować dawek większych niż zalecane.
- Należy zasięgnąć porady lekarza, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 3 dni.
- Podczas stosowania produktu leczniczego nie należy pić alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Nie należy stosować równocześnie innych produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.
- Produktu nie należy stosować bez porozumienia z lekarzem jeśli wystąpią objawy trudności w oddychaniu, w przypadku rozedmy płuc, przewlekłego zapalenia oskrzeli, przerostu gruczołu krokowego, nadczynności tarczycy, cukrzycy, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, choroby tętnic, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, guza chromochłonnego nadnerczy.
- Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkty lecznicze uspokajające, osłabionych lub unieruchomionych przez dłuższy czas.
- W przypadku, gdy wystąpi nerwowość, zawroty głowy, bezsenność, należy poinstruować pacjenta, aby odstawił produkt i skonsultował się z lekarzem.
- Dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6. Aktywność tego enzymu jest uwarunkowana genetycznie. U około 10% ogólnej populacji odnotowuje się słaby metabolizm CYP2D6. U pacjentów ze słabym metabolizmem tego enzymu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory CYP2D6 mogą występować wzmożone i/lub długoterminowe skutki działania dekstrometorfanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

Ciężkie reakcje skórne

Po zastosowaniu produktów zawierających pseudoefedrynę mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis). Ostra osutka krostkowa może wystąpić w ciągu pierwszych 2 dni leczenia, razem z gorączką oraz licznymi, małymi, zwykle niepęcherzykowymi krostkami pojawiającymi się na obrzmiałych zmianach rumieniowych i głównie umiejscowionymi w zgięciach skóry, na tułowiu i na kończynach górnych. Pacjentów należy uważnie obserwować. Jeśli wystąpią takie objawy, jak gorączka, rumień lub pojawienie się licznych niewielkich krostek, należy odstawić produkt Grypostop i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP2D6

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dekstrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dekstrometorfanu (pobudzenia, dezorientacji, drżenia, bezsenności, biegunki i depresji oddechowej) oraz rozwoju zespołu serotoninowego. Do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 należą fluoksetyna, paroksetyna,

chinidyna i terbinafina. W przypadku jednoczesnego stosowania z chinidyną stężenie dekstrometorfanu w osoczu może wzrosnąć nawet 20-krotnie, co zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze stosowaniem tego produktu. Podobny wpływ na metabolizm dekstrometorfanu 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.

Paracetamol:

- Produktu leczniczego Grypostop, nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol.
- Metoklopramid i domperidon zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu, natomiast cholestyramina, wszystkie cholinolityki oraz petydyna, pentazocyna i dimorfina obniżają jego wchłanianie.
- Salicylamid wydłuża działanie paracetamolu.
- Produkty lecznicze uspokajające i nasenne nasilają przeciwbólowe działanie paracetamolu.
- Propranolol zwiększa szybkość absorpcji paracetamolu, natomiast salbutamol podawany doustnie zmniejsza szybkość absorpcji paracetamolu.
- Nizatydyna oraz zydowudyna mogą zwiększać stężenie paracetamolu w osoczu.
- Probenecid zmniejsza wydalanie paracetamolu z ustroju.
- Produkty lecznicze o antagonistycznym działaniu na receptory 5-HT₃ (np. tropisetron, granisetron) mogą zmniejszać przeciwbólowe działanie paracetamolu.
- Paracetamol nasila działanie doustnych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych, warfaryny i innych produktów leczniczych przeciwzkrzepowych z grupy kumaryn oraz ośrodkowe działanie kofeiny.
- Paracetamol wydłuża okres półtrwania chloramfenikolu oraz nasila jego toksyczność.
- Stosowany łącznie z inhibitorami MAO może wywołać stan pobudzenia, wysoką gorączkę, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca.
- Podawany z innymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.
- Stosowany razem z ryfampicyną, produktami leczniczymi przeciwpadaczkowymi, barbituranami oraz innymi produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby.

Pseudoefedryna:

- nasila działanie innych produktów leczniczych sympatykomimetycznych.
- może osłabiać działanie metyldopy, guanetydyny i rezerpiny.
- trójpierścieniowe produkty lecznicze przeciwdepresyjne nasilają działanie pseudoefedryny.
- przy stosowaniu anestetyków wziewnych mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.
- propranolol oraz inhibitory MAO mogą potęgować działanie produktów leczniczych sympatykomimetycznych m.in. pseudoefedryny i mogą powodować przełomy nadciśnieniowe; równoczesne stosowanie pseudoefedryny i inhibitorów MAO jest
- przeciwwskazane a czas między zaprzestaniem stosowania inhibitorów, a podaniem pseudoefedryny powinien wynosić co najmniej 14 dni.
- jednoczesne stosowanie pseudoefedryny i tramadolu może powodować niedokrwienne zapalenie okrężnicy.
- wodorotlenek glinu zwiększa, natomiast kaolin zmniejsza absorpcję pseudoefedryny.

Dekstrometorfan:

- wzmacnia działanie inhibitorów MAO, produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN, alkoholu oraz produktów leczniczych zapierających.
- Produkty lecznicze hamujące enzymy mikrosomalne, głównie izoenzym CYP2D6 (amiodaron, haloperidol, propafenon, chinidyna, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksyna, risperidon) mogą hamować metabolizm dekstrometorfanu.
- jednoczesne stosowanie dekstrometorfanu z lidokainą lub z produktami z grupy

NLPZ może nasilać ich działanie przeciwbólowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Grypostop nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Grypostop nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Grypostop może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z tego względu, w trakcie stosowania produktu leczniczego Grypostop należy zachować ostrożność podczas obsługiwanie maszyn oraz w trakcie prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco: Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

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

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Podczas leczenia produktem leczniczym Grypostop mogą wystąpić:

Zaburzenia serca:

- zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: agranulocytoza, trombocytopenia, neutropenia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: senność, zawroty głowy, euforia, nadmierne uspokojenie, uczucie pustki w głowie, niepokój, nerwowość, rozdrażnienie, zaburzenia nastroju, pobudzenie psychomotoryczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- spłylenie oddechu.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- wysypka, świąd.

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

Zaburzenia naczyniowe:

- zmiany ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu

immunologicznego: Rzadko:

reakcje alergiczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- objawy o różnym nasileniu od nieistotnego klinicznie podwyższenia enzymów wątrobowych aż do uszkodzenia wątroby. Działanie hepatotoksyczne jest nasilone szczególnie w przypadkach

niedożywienia, alkoholizmu oraz współistniejących chorób, a także podczas jednoczesnego przyjmowania niektórych produktów leczniczych.

Niektóre objawy (np. nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, spłycenie oddechu) mogą występować częściej i w większym nasileniu u pacjentów unieruchomionych.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Produkt zawiera 3 substancje czynne. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jednej lub wszystkich substancji.

Paracetamol

Po przedawkowaniu paracetamolu mogą wystąpić objawy niewydolności wątroby i rzadziej nerek. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na usunięciu produktu leczniczego z przewodu pokarmowego. W tym celu należy wykonać płukanie żołądka lub podać węgiel aktywny (w ciągu 1 godziny od spożycia produktu). Odtrutkę dla paracetamolu – N-acetylocysteinę lub metioninę – należy podać po przeprowadzeniu pomiaru stężenia produktu leczniczego we krwi oraz w każdym przypadku, gdy nie można uzyskać takich danych, a istnieje ryzyko działania toksycznego. Zależnie od objawów, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

Pseudoefedryna

Do najczęstszych objawów po przedawkowaniu pseudoefedryny należą zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zaburzenia psychiczne) oraz układu sercowo-naczyniowego (np. zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, który może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego). Eliminację pseudoefedryny można przyspieszyć stosując diurezę forsowaną lub dializoterapię.

Dekstrometorfan

Przedawkowanie dekstrometorfanu przebiega z następującymi objawami: zaburzenia psychiczne, senność, zaburzenie widzenia, oczopląs, rozszerzenie źrenicy, bezwład, nadmierne pocenie się, spłycenie oddechu, zatrzymanie moczu, napady padaczkowe, śpiączka, tachykardia, upośledzenie koordynacji, nadciśnienie oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności, bóle brzucha, biegunka, wymioty. Leczenie przedawkowania dekstrometorfanu ma charakter objawowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Paracetamol w połączeniach (bez psycholeptyków) kod ATC: N02B E51.

Paracetamol: Działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Hamuje syntezę prostaglandyn w OUN poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Tylko w niewielkim stopniu hamuje obwodowo cyklooksygenazę, dzięki czemu nie powoduje uszkodzenia błony śluzowej żołądka. Nie wpływa na agregację płytek krwi.

Pseudoefedryna: Amina sympatykomimetyczna działająca obwodowo. Rozszerza oskrzela, zwiększa ciśnienie śródgałkowe. Podana doustnie zmniejsza przekrwienie błony śluzowej nosa.

Dekstrometorfan: Pochodna morfiny niewykazująca działania przeciwbólowego. Nie uzależnia. Działa przeciwkaszlowo.

Grypostop jest produktem leczniczym wieloskładnikowym o kompleksowym działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, przeciwkaszlowym, udroźniającym przewody nosowe i ujścia zatok obocznych nosa, zmniejszającym ilość wydzieliny śluzowej oraz przekrwienie i obrzęk śluzówki przewodów nosowych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po około 40 do 60 minut po podaniu. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym, na czczo sięga 62-89%. Pokarm może zmniejszać absorpcję paracetamolu. Jedynie około 20-25% paracetamolu wiąże się z białkami osocza. Ulega on szybkiej dystrybucji zarówno w tkankach obwodowych jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, co zapewnia mu skuteczne działanie. Metabolizowany jest w wątrobie, a produkty metabolizmu wydalone są wraz z moczem. Głównymi metabolitami są produkty sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Mniej niż 10% paracetamolu metabolizowane jest na drodze utleniania do wysoce aktywnego i hepatotoksycznego metabolitu N-acetylo-p-benzochinoiminy. Związek ten w prawidłowych warunkach ulega redukcji przy udziale glutationu z wytworzeniem nietoksycznej pochodnej. Stany prowadzące do obniżenia zasobów glutationu, takie jak: niedożywienie, współistniejące choroby, alkoholizm, predyspozycje genetyczne oraz przyjmowanie innych produktów leczniczych mogą nasilać działanie hepatotoksyczne paracetamolu.

Pseudoefedryna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 1,5-2 h. Działanie pojawia się w ciągu 30 min. i utrzymuje się przez 4-6 h.

$T_{0,5}$ wynosi 9-16 h. Wydalanie następuje przez nerki, głównie w postaci niezmięnionej. Przy podaniu doustnym co 12 godzin stan wysycenia osiągnąć jest w ciągu 6 dni.

Dekstrometorfan szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2-3 h. Działanie pojawia się po 15-30 min. i utrzymuje się przez 3-6 h. $T_{0,5}$ wynosi 3-4 h. Metabolizm zachodzi w wątrobie. Wydalany z moczem w stanie niezmięzionym oraz w postaci metabolitów. Okres półtrwania wynosi 5-8 godzin. Działanie przeciwkaszlowe utrzymuje się 6 godzin.

Metabolizm

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 ludzkich.

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-metylomorfinan), 3-hydroksymorfinanem i 3-metoksymorfinanem – zidentyfikowano w moczu jako produkty sprzężone.

Dekstrorfan, który wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, jest głównym metabolitem. U niektórych osób metabolizm przebiega wolniej, a w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmięciona postać dekstrometorfanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dla produktu złożonego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Magnezu stearynian
Celuloza
mikrokryształiczna
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia ziemniaczana

Otoczka:
Hydroksypropylometyloceluloza
Glikol polietylenowy
Polisorbat 80
Tytanu
dwutlenek

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 Al/PVC zawierający 12 tabletek.
Blistry pakowane są do tekturowych
pudełek.
Jedno pudełko zawiera 12 tabletek (1 blister) lub 24 tabletki (2 blistry).

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8459

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 grudnia 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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