CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polopiryna Complex, 500 mg + 15,58 mg + 2 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera:
500 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*);
15,58 mg fenylefryny wodorowinian (*Phenylephrini bitartras*), co odpowiada 8,21 mg fenylefryny;
2 mg chlorofenaminy maleinianu (*Chlorphenamini maleas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Proszek do sporządzania roztworu doustnego o smaku pomarańczowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kompleksowe leczenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak:
- gorączka;
- dreszcze;
- ból gardła;
- bóle mięśniowe i kostno-stawowe;
- bóle głowy (m.in. spowodowane zmniejszeniem drożności zatok przynosowych w wyniku obrzęku błony śluzowej nosa i ograniczenia jego drożności);
- obrzęk i przekrwienie błony śluzowej nosa;
- nadmierna wydzielina śluzowa z nosa;
- kichanie;
- łzawienie z oczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, młodzież w wieku 16 lat i powyżej.

1 saszetka co 6-8 godzin w zależności od potrzeby.
Nie należy przekraczać dawki 4 saszetek na dobę, czyli 2 g kwasu acetylosalicylowego, 32 mg fenylefryny i 8 mg chlorofenaminy.
Zawartość jednej saszetki należy rozpuścić w szklance gorącej wody, wymieszać i wypić.

Nie należy podawać produktu pacjentom w wieku poniżej 16 lat.
Pacjenci z niewydolnością nerek, serca lub wątroby, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.
Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, w tym u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości: pokrzywka, a nawet wstrząs, mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od przyjęcia kwasu acetylosalicylowego;

- nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, przebiegająca z objawami, takimi jak: skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, wstrząs;
- astma oskrzelowa, przewlekłe schorzenia układu oddechowego, gorączka sienna lub obrzęk błony śluzowej nosa, gdyż pacjenci z tymi schorzeniami mogą reagować na niesteroidowe leki przeciwzapalne napadami astmy, ograniczonym obrzękiem skóry i błony śluzowej (obrzęk naczynioruchowy) lub pokrzywką częściej niż inni pacjenci;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego (może dojść do wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub uczynnienia choroby wrzodowej);
- ciężka niewydolność wątroby i (lub) nerek;
- ciężka niewydolność serca;
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilia, małopłytkowość) oraz jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi (np. pochodne kumaryny, heparyna);
- niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej;
- jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych, ze względu na mielotoksyczność (patrz punkt 4.5);
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, zwłaszcza w przebiegu infekcji wirusowych, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a;
- okres ciąży i karmienia piersią;
- choroba sercowo-naczyniowa, nadciśnienie tętnicze;
- cukrzyca;
- jaskra zamkniętego kąta przesączania;
- nadczynność tarczycy;
- przerost gruczołu krokowego;
- chromochłonny guz nadnerczy;
- u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksygenazy (IMAO) lub w czasie 14 dni od zakończenia terapii IMAO (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produktu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonylomocznika, ze względu na ryzyko nasilenia działania hipoglikemizującego, oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwdnawe.
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz z przewlekłą niewydolnością nerek.
- U pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów i (lub) toczniem rumieniowatym układowym oraz zaburzoną czynnością wątroby produkt należy stosować ostrożnie, gdyż zwiększa się toksyczność salicylanów; u tych pacjentów należy kontrolować czynność wątroby.
- Przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.
- Produkt należy odstawić na 5 do 7 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, ze względu na ryzyko wydłużonego czasu krwawienia zarówno w czasie jak i po zabiegu.
- Zachować ostrożność podczas stosowania z metotreksatem w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień, ze względu na nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny. Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg na tydzień jest przeciwwskazane.
- Ostrożnie stosować w przypadku: krwotoków macicznych, nadmiernego krwawienia miesiączkowego, stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca.
- Podczas leczenia nie należy spożywać alkoholu, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego.
- Lek może wpływać na płodność kobiet – patrz punkt 4.6.

- Lek może wywoływać nadwrażliwość krzyżową; pacjenci wrażliwi na konkretną substancję przeciwhistaminową, mogą być również wrażliwi na inne.
- Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z okluzyjną chorobą naczyń (w tym choroba Raynauda).
- Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do retencji moczu lub z jaskrą.
- W następujących przypadkach należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka: zaburzenia nerek lub płuc, zapalenie lub rozstrzeń oskrzeli, zaburzenia sercowo-naczyniowe (bradykardia, idiopatyczna hipotonia ortostatyczna), miażdżyca tętnic mózgowych, zapalenie trzustki, bliznowaciejący wrzód trawienny, niedrożność odźwiernika dwunastnicy, niedokrwistość, choroby tarczycy, u pacjentów wrażliwych na działanie sedacyjne i pacjentów z padaczką, ponieważ może to wywoływać interakcje lub wpływać na działanie przyjmowanych przez nich leków.
- Pacjenci przyjmujący trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, maprotylinę lub inne leki o działaniu antycholinergicznym lub chlorofenaminę, powinni niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych z uwagi na ryzyko wystąpienia niedrożności porażennej jelit.

Należy poinformować pacjenta o konieczności skontaktowania się z lekarzem, gdy objawy będą utrzymywać się oraz, że nie należy jednocześnie stosować innych produktów zawierających te same substancje czynne.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Z uwagi na zawartość fenylefryny oraz chlorofenaminy w składzie, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku. W szczególności może powodować bradykardię oraz zmniejszenie przepływu sercowego. Należy kontrolować ciśnienie krwi, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami serca (patrz punkt 4.8). Pacjenci w podeszłym wieku częściej są narażeni na wystąpienie: zawrotów głowy, sedacji, stanów splątania, hipotensji oraz reakcji paradoksalnej, charakteryzującej się nadpobudliwością; pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na antycholinergiczne działanie leków przeciwhistaminowych, objawiające się np. uczuciem suchości w ustach i zatrzymaniem moczu.

Jeśli opisane objawy niepożądane utrzymują się lub jeśli ulegną zaostrzeniu, konieczne może okazać się przerwanie leczenia.

Produkt zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

<u>Interakcje z kwasem acetylosalicylowym:</u>
- Metotreksat w dawkach 15 mg na tydzień lub większych.
  Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz punkt 4.3).

Interakcje wymagające zachowania szczególnej ostrożności:
- Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień.
  Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz punkt 4.4).
- Leki przeciwzakrzepowe, np. pochodne kumaryny, heparyna oraz trombolityczne np. streptokinaza i alteplaza lub inne leki hamujące agregację płytek krwi, np. tyklopidyna.
  Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzakrzepowymi oraz trombolitycznymi może powodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego: zwiększone

ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków, wynikające z wypierania leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza oraz właściwości antyagregacyjnych kwasu acetylosalicylowego.

- Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany w dużych dawkach.
  Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z kwasem acetylosalicylowym zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenia nerek, na skutek synergistycznego działania tych leków.
- Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Zwiększone ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego na skutek synergistycznego działania tych leków.
- Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, np. benzbromaron, probenecyd.
  Kwas acetylosalicylowy stosowany jednocześnie z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, powoduje osłabienie działania leków przeciwdnawych (konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe).
- Digoksyna
  Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z digoksyną powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, wynikające ze zmniejszonego wydalania digoksyny przez nerki.
- Leki przeciwcukrzycowe, np. insulina, pochodne sulfonylomocznika.
  Ze względu na właściwości hipoglikemizujące oraz wypieranie pochodnych sulfonylomocznika z połączeń z białkami osocza, kwas acetylosalicylowy nasila działanie leków przeciwcukrzycowych.
- Leki moczopędne stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach – osłabienie działania moczopędnego poprzez zatrzymanie sodu i wody w organizmie na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, spowodowanej zmniejszoną syntezą prostaglandyn w nerkach. Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie ototoksyczne furosemidu.
- Glikokortykosteroidy podawane ogólnie, z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona, stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym - zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie stężenia salicylanów w osoczu w trakcie kortykoterapii i zwiększenie ryzyka przedawkowania salicylanów po zakończeniu przyjmowania glikokortykosteroidów.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach - zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, wynikające z hamowania produkcji prostaglandyn, działających rozszerzająco na naczynia krwionośne.
- Kwas walproinowy
  Kwas acetylosalicylowy zwiększa toksyczność kwasu walproinowego, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami osocza. Kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego ze względu na synergistyczne działanie antyagregacyjne obu leków.
- Alkohol
  Alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tj. owrzodzenie błony śluzowej lub krwawienia. W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu.
- Omeprazol i kwas askorbowy nie wpływają na wchłanianie kwasu acetylosalicylowego.
- Acetazolamid
  Kwas acetylosalicylowy może w znacznym stopniu zwiększać stężenie, a tym samym toksyczność acetazolamidu.
- Ibuprofen
  Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

<u>Interakcje z fenylefryną:</u>

- Inhibitory monoaminooksygenazy (IMAO).
  Należy unikać ich jednoczesnego stosowania z fenylefryną lub podawać fenylefrynę co

najmniej 15 dni po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych, takich jak fenelzyna, izokarboksazyd, nialamid, tranylcypromina lub moklobemid lub selegilina stosowana w chorobie Parkinsona lub innych, takich jak furazolidon. Jest to okres niezbędny do powrotu aktywności monoaminooksygenazy pozbawionej działania inhibitora MAO, który zmniejsza metabolizm fenylefryny.

- Agoniści receptora alfa adrenergicznego, typu fenylefryny.
  Jednoczesne stosowanie leków o tym samym mechanizmie działania np. dihydroergotaminy, metyloergotaminy, pochodnych ergotaminy (leki stosowane w leczeniu migreny), oksytocyny (podawanej w celu indukcji porodu) nie jest zalecane z uwagi na możliwość wystąpienia zwiększonego działania obkurczającego naczynia krwionośne. Ponadto leki przeciwnadciśnieniowe takie, jak alfa-adrenolityczne lub leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego antagonizują działanie receptorów alfa, pozostawiając działanie zależne od receptorów beta bez zrównoważenia i zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz tachykardii.
- Antagoniści receptorów beta adrenergicznych.
  Działanie lecznicze może być hamowane, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego. Ponadto blokada receptorów beta może zwiększać ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz nasilonej bradykardii.
- Leki blokujące zarówno receptory alfa i beta jak labetalol, karwedylol.
  Mogą wchodzić w złożone interakcje po jednoczesnym stosowaniu z fenylefryną, zwiększając działanie toksyczne wywołane antagonizmem na poziomie receptorów beta.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne takie, jak: amitryptylina, amoksapina, klomipramina, dezypramina i doksepina oraz czteropierścieniowe leki, takie jak maprotylina. Ich skojarzone stosowanie może nasilać działanie obkurczające fenylefryny.
- Anestetyki wziewne, takie jak cyklopropan lub halotan mogą zwiększać ryzyko arytmii.
- Leki przeciwnadciśnieniowe, szczególnie te działające poprzez współczulny układ nerwowy. Zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ może to antagonizować ich hipotensyjne działanie (jak metylodopa działająca ośrodkowo i guanetydyna lek beta-adrenolityczny, działający przeciwnadciśnieniowo), prowadząc do ciężkiego nadciśnienia.
- Leki powodujące utratę potasu, np. niektóre leki moczopędne jak furosemid, mogą nasilać hipokaliemię i zmniejszać wrażliwość naczyń tętniczych na leki obkurczające, takie jak fenylefryna.
- Leki wpływające na przewodnictwo w układzie przewodzącym serca, włączając glikozydy nasercowe i leki przeciwarytmiczne należy stosować z zachowaniem ostrożności.
- Hormony tarczycy należy stosować z zachowaniem ostrożności.
- Siarczan atropiny blokuje odruchową bradykardię powodowaną przez fenylefrynę oraz zwiększa odpowiedź naczyń na obkurczające działanie fenylefryny.

<u>Interakcje z chlorofenaminą:</u>

- Alkohol oraz leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać depresyjne działanie tych leków lub leków przeciwhistaminowych, takich jak chlorofenamina, prowadząc do wystąpienia objawów przedawkowania.
- Inhibitory monoaminooksygenazy (IMAO).
  Skojarzone stosowanie z lekami przeciwhistaminowymi może wydłużać czas trwania i siłę działania muskarynowego oraz hamującego na ośrodkowy układ nerwowy leków przeciwhistaminowych.
- Furazolidon (lek przeciwbakteryjny), pargylina i prokarbazyna (leki przeciwnowotworowe).
  Skojarzone stosowanie z lekami przeciwhistaminowymi może wydłużać czas trwania i siłę działania muskarynowego oraz hamującego na ośrodkowy układ nerwowy leków przeciwhistaminowych.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, maprotylina (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny) oraz inne leki o działaniu antycholinergicznym.
  Jednoczesne stosowanie może nasilać działanie antycholinergiczne tych leków lub leków przeciwhistaminowych np. chlorofenaminy. Jeśli wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to możliwe, z uwagi na ryzyko rozwoju niedrożności porażennej jelit (patrz punkt 4.4).
- Leki ototoksyczne mogą maskować objawy ototoksyczności chlorofenaminy, takie jak: szumy

w uszach i zawroty głowy.
- Leki wywołujące nadwrażliwość na światło (fotosensytyzujące) mogą wywoływać nasilone działanie fotosensytyzujące.
- Fenytoina.
  Chlorofenamina może hamować metabolizm fenytoiny, co może doprowadzić do rozwoju zatrucia fenytoiną.
- Chlorofenamina może nasilać działanie sedatywne alkoholu, leków nasennych, przeciwlękowych, uspakajających, opioidowych leków przeciwbólowych oraz neuroleptyków.

Interakcje w testach diagnostycznych:

Kwas acetylosalicylowy:
Kwas acetylosalicylowy może zmieniać wartości następujących parametrów w badaniach analitycznych:

Krew: zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT lub AspAT), fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie jonów amonowych, bilirubiny, cholesterolu, kinazy kreatynowej, digoksyny, wolnej tyroksyny, dehydrogenazy (DHO), globuliny wiążącej tyroksynę, trójglicerydów, kwasu moczowego i kwasu walproinowego, zwiększone stężenie glukozy (zakłócenie odczytu testu), paracetamolu, białka całkowitego, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, glukozy, fenytoiny, TSH, TSH-RH, trójglicerydów, trójjodotyroniny, kwasu moczowego i klirensu kreatyniny, zmniejszona aktywność aminotransferazy (AlAT), albumin, fosfatazy alkalicznej, cholesterolu, kinazy kreatynowej, oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i białka całkowitego.

Mocz: zmniejszenie stężenia estriolu, kwasu 5-hydroksyindolooctowego, kwasu 4-hydroksy-3-metoksymigdałowego, estrogenów całkowitych oraz glukozy.

Pacjenci powinni zostać poinformowani, że lek zawiera chlorofenaminę, która może wpływać na wyniki testów diagnostycznych.

Chlorofenaminy maleinian:
Chlorofenamina może zaburzać wyniki testów skórnych z wykorzystaniem alergenów. Zaleca się odstawić lek na co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem alergicznych testów skórnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie produktu leczniczego Polopiryna Complex w ciąży jest przeciwwskazane.

Kwas acetylosalicylowy:
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka oraz płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych tygodniach ciąży.

Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek leku a także z wydłużaniem okresu terapii.

U noworodków, których matki stosowały kwas acetylosalicylowy przed porodem, obserwowano nieprawidłowe krwawienia, takie jak: wylewy podspojówkowe, krwiomocz, wybroczyny, krwiak podokostnowy czaszki.
W innym badaniu obserwowano częstsze występowanie krwawień wewnątrzczaszkowych u wcześniaków urodzonych przez matki, które stosowały kwas acetylosalicylowy na tydzień przed porodem.

U zwierząt dawka śmiertelna dla płodu była większa niż dawki stosowane klinicznie. U zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Kwas acetylosalicylowy bardzo łatwo przenika przez barierę łożyskową. W pierwszych 6 miesiącach ciąży produkt leczniczy może być stosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeśli zachodzi potrzeba zastosowania kwasu acetylosalicylowego u kobiet, które właśnie zaszły w ciążę, bądź podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres czasu.

W końcowych trzech miesiącach ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać u płodu uszkadzająco:
- na układ krążenia (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla),
- na nerki (może wystąpić niewydolność nerek z małowodziem).

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane kobietom w trzecim trymestrze ciąży mogą:
- powodować wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matek jak i u noworodków oraz działanie antyagregacyjne, nawet podczas stosowania bardzo małych dawek,
- hamować kurczliwość macicy; taki wpływ na macicę związany był ze zwiększoną częstością występowania dystocji i opóźnionego porodu u zwierząt.

W związku z tym kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży.

Fenylefryna:
Ze względu na brak badań kontrolnych przeprowadzonych u kobiet w ciąży oraz biorąc pod uwagę możliwy związek między zaburzeniami rozwoju płodu a przyjmowaniem fenylefryny, oraz że fenylefryna może zmniejszać przepływ łożyskowy, stosowanie fenylefryny w całym okresie ciąży jest przeciwwskazane.
Produktu nie należy stosować u pacjentów ze stanami przedrzucawkowymi (*preeclampsia*) w wywiadzie.

Chlorofenaminy maleinian:
Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płód.
Nie przeprowadzono badań kontrolnych u ludzi. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu substancji czynnych produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Stosowanie produktu leczniczego Polopiryna Complex w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Kwas acetylosalicylowy:
Kwas acetylosalicylowy w małych stężeniach przenika do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego w okresie karmienia piersią ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a oraz możliwość zaburzenia czynności płytek krwi przez duże dawki kwasu acetylosalicylowego.

Fenylefryna:
Z uwagi na brak danych dotyczących zdolności przenikania fenylefryny do mleka kobiet karmiących piersią, ryzyko dla niemowlęcia nie może zostać oszacowane.

Chlorofenaminy maleinian:
Nie zaleca się stosowania chlorofenaminy u kobiet karmiących piersią z uwagi na przenikanie małych ilości substancji o działaniu przeciwhistaminowym do mleka kobiet karmiących piersią i ryzyko wystąpienia u dziecka działań niepożądanych np. nienaturalnego pobudzenia. Chlorofenamina może hamować laktację z uwagi na swoje działanie cholinergiczne.

Płodność
Kwas acetylosalicylowy:
Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (enzym uczestniczący w syntezie prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy może wywoływać ospałość, senność, nadmierne uspokojenie, niewyraźne widzenie i zawroty głowy. Należy unikać czynności wymagających dużego skupienia, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może być to niebezpieczne.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Układy i narządy	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość wskutek mikrokrwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, leukopenia, agranulocytoza, eozynopenia, zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia, wydłużenie czasu protrombinowego.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości z objawami klinicznymi i nieprawidłowymi wynikami odpowiednich badań laboratoryjnych, takie jak: astma, łagodne do umiarkowanych reakcje obejmujące skórę, układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy z objawami, takimi jak: wysypka, pokrzywka, obrzęk (w tym naczynioruchowy), zaburzenia oddychania i pracy serca, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa i bardzo rzadko ciężkie reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji oraz u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości: pokrzywka, a nawet wstrząs mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od chwili przyjęcia leku.
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania. Długotrwałe przyjmowanie leków zawierających kwas acetylosalicylowy może być przyczyną bólu głowy, który nasila się podczas przyjmowania kolejnych dawek.
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne (zazwyczaj jako objaw przedawkowania), zaburzenia słuchu, odwracalna utrata słuchu, zawroty głowy.

Zaburzenia serca	Niewydolność serca.
Zaburzenia naczyniowe	Wylew krwi do mózgu (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem i (lub) jednocześnie stosujących inne leki przeciwzakrzepowe) potencjalnie zagrażający życiu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc pochodzenia pozasercowego (występuje głównie w przewlekłym lub ostrym zatruciu), astma oskrzelowa.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, zgaga, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, perforacje. Owrzodzenie żołądka występuje u 15% pacjentów długotrwale przyjmujących kwas acetylosalicylowy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ogniskowa martwica komórek wątrobowych, tkliwość i powiększenie wątroby, szczególnie u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, układowym toczniem rumieniowatym, gorączką reumatyczną lub chorobą wątroby w wywiadzie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wykwity skórne różnego rodzaju, rzadko pęcherze lub plamica.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, obecność leukocytów i erytrocytów w moczu, martwica brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek. Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych, szczególnie zawierających kilka substancji czynnych może prowadzić do ciężkiego zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka.

Po zastosowaniu fenylefryny mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Układy i narządy	**Działania niepożądane występujące rzadko** (≥1/10 000 do <1/1000).	**Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia.
Zaburzenia układu nerwowego		Niepokój ruchowy, lęk, nerwowość, uczucie osłabienia, zawroty głowy, drżenia,

		bezsenność, drażliwość, ból głowy (po dużych dawkach i może być objawem nadciśnienia); po dużych dawkach mogą wystąpić drgawki, parestezje i psychoza z halucynacjami.
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu serca.	Ból i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ciężka bradykardia, przyspieszona czynność serca z towarzyszącym zwiększonym oporem naczyń obwodowych, bardziej prawdopodobna u pacjentów w podeszłym wieku, oraz z osłabionym krążeniem mózgowym i wieńcowym, indukcja bądź zaostrzenie niewydolności serca związanej z chorobą serca, kołatanie serca (po dużych dawkach).
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk i krwotok mózgowy (w przypadku stosowania dużych dawek oraz u pacjentów ze skłonnością).	Nadciśnienie tętnicze (zwykle w przypadku stosowania dużych dawek oraz u osób ze skłonnością), zwężenie naczyń obwodowych prowadzące do centralizacji krążenia (efekt zwężający naczynia jest bardziej prawdopodobny u pacjentów z hipowolemią), marznięcie kończyn, uderzenia krwi do głowy, niedociśnienie. W przypadku długotrwałego stosowania może wystąpić spadek objętości osocza.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc (w przypadku stosowania dużych dawek oraz u pacjentów ze skłonnością).	Duszność, niewydolność oddechowa.
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty (po dużych dawkach), nudności.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Bladość skóry, nastroszenie włosów, nasilone pocenie się.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększona perfuzja nerkowa i prawdopodobnie zmniejszenie ilości wydalanego moczu, retencja moczu.
Badania diagnostyczne		Hipokaliemia, kwasica metaboliczna.

Po zastosowaniu kwasu chlorofenaminy mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Układy i narządy	**Działania niepożądane występujące często** (≥1/100 do <1/10)	**Działania niepożądane występujące niezbyt często** (≥1/1000 do <1/100) i **rzadko** (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Rzadko nieprawidłowy skład krwi (agranulocytoza, leukopenia, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna, trompocytopenia), z objawami, takimi jak: nienaturalne krwotoki, ból gardła, znużenie.
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna (m.in. kaszel, trudności w przełykaniu, gwałtowne bicie serca, świąd, obrzęk powiek, okolic oczu, twarzy, języka, duszność, zmęczenie), nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość krzyżowa na inne leki.
Zaburzenia psychiczne		Depresja, stany splątania u pacjentów w podeszłym wieku.
Zaburzenia układu nerwowego	Depresja OUN z objawami, takimi jak: ospałość mogąca prowadzić do głębokiej senności, ból i zawroty głowy, osłabienie zdolności psychomotorycznych, niemożność koncentracji, zmęczenie, drażliwość, nużliwość mięśni, które u niektórych pacjentów ustępują po 2-3 dniach leczenia, dyskinezja twarzy, zaburzenia koordynacji (niezgrabne ruchy), drżenia, parestezje.	Mialgia, sporadycznie pobudzenie paradoksalne, szczególnie w przypadku stosowania produktu leczniczego w dużych dawkach, u dzieci lub u osób w podeszłym wieku, charakteryzujące się występowaniem lęku, bezsennością, drżeniem, nerwowością, delirium, napadami drgawek lub kołataniem serca.
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie.	
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne, ostre zapalenie ucha wewnętrznego.
Zaburzenia serca		Zwykle związane z przedawkowaniem; zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie, obrzęk.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Suchość w nosie i gardle, zgrubienie błony śluzowej.	Zagęszczenie wydzieliny oskrzeli, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech.
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość ust, utrata apetytu, zaburzenie czucia smaku i zapachu, uczucie dyskomfortu związane z przewodem pokarmowym (nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka, zaparcie, ból w nadbrzuszu) może zostać ograniczone przez przyjmowanie leku razem z pokarmem.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nasilone pocenie, wysypki skórne, złuszczające zapalenie skóry, uwrażliwienie na światło, pokrzywka.	Wypadanie włosów.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Retencja moczu, utrudnione oddawanie moczu.	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja, krawienia międzymiesiączkowe.

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kwas acetylosalicylowy:
Po przedawkowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić: nudności, wymioty, szumy uszne i przyspieszenie oddechu.
Obserwowano również inne objawy, takie jak: utrata słuchu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, pobudzenie ruchowe, senność i śpiączkę, drgawki, hipertermię. W ciężkich zatruciach występują zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (kwasica metaboliczna i odwodnienie).
Łagodne lub średnio ciężkie objawy toksyczności występują po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150-300 mg/kg mc. Ciężkie objawy zatrucia występują po zażyciu

dawki 300-500 mg/kg mc. Potencjalnie śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego jest większa niż 500 mg/kg mc.
Zgon w przebiegu zatrucia kwasem acetylosalicylowym obserwowano po przyjęciu przez osoby dorosłe jednorazowej dawki 10-30 g.

***Postępowanie po przedawkowaniu*:**
Pacjenta należy przewieźć do szpitala.
Brak jest specyficznej odtrutki.
Leczenie przedawkowania:
- Sprowokowanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka (w celu zmniejszenia wchłaniania). Takie postępowanie jest skuteczne w czasie 3-4 godzin po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, a w przypadku dużej dawki nawet do 10 godzin.
- Podanie węgla aktywnego w postaci zawiesiny wodnej (50 do 100 g u dorosłych lub 30 do 60 g u dzieci).
- Obniżanie temperatury ciała (w przypadku hipertermii) poprzez utrzymywanie niskiej temperatury otoczenia oraz zastosowanie chłodnych okładów.
- Stałe kontrolowanie gospodarki wodno-elektrolitowej i wyrównywanie zaburzeń.
- W celu przyspieszenia wydalania kwasu acetylosalicylowego przez nerki oraz w leczeniu kwasicy należy podać dożylnie wodorowęglan sodu.
- U pacjentów z prawidłową czynnością nerek można zastosować diurezę alkaliczną aż do pH moczu w granicach 7,5-8. W ciężkich zatruciach można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową. Dializa skutecznie usuwa kwas acetylosalicylowy z organizmu oraz ułatwia wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej.
- W przypadkach wydłużenia czasu protrombinowego podaje się witaminę K.
- Nie należy stosować leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, np. barbituranów, ze względu na ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego.
- Pacjentom z zaburzeniami oddychania należy podać tlen. Jeśli to konieczne, wykonać intubację dotchawiczą i zastosować oddech zastępczy.
- W przypadku występowania wstrząsu zastosować typowe postępowanie przeciwwstrząsowe.
- Należy uzupełniać płyny oraz prowadzić ogólne leczenie objawowe.

Fenylefryna i chlorofenaminą:
Objawy zatrucia fenylefryną obejmują nadmierne pobudzenie układu współczulnego charakteryzujące się: występowaniem lęku, strachu, niepokoju ruchowego, bólu głowy (może być objawem nadciśnienia tętniczego), napadów drgawek, bezsenności, stanów splątania, drażliwości, drżenia, braku apetytu, uczuciem pragnienia, nudności, wymiotów, psychozy z halucynacjami (bardziej częsta u dzieci) oraz objawy dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak: nadciśnienie tętnicze (czasem z objawami krwotoku mózgowego i obrzęku płuc), zaburzenia rytmu, kołatanie serca, zwężenie naczyń trzewnych i obwodowych, centralizacja krążenia może prowadzić do ograniczenia perfuzji nerkowej, zmniejszenia ilości wydalanego moczu oraz wystąpienia kwasicy metabolicznej, zwiększenie wysiłku mięśnia sercowego, poprzez zwiększenie oporu naczyniowego.
Efekt zwężający naczynia jest bardziej prawdopodobny u pacjentów z hipowolemią, ciężką bradykardią.
W przypadku długotrwałego stosowania może wystąpić spadek objętości osocza.

Ponadto mogą wystąpić objawy związane z przedawkowaniem chlorofenaminy, takie jak: działanie antycholinergiczne (uczucie skrępowania, niestabilność, nasilona ospałość, uczucie suchości w jamie ustnej, nosie lub gardle o dużym nasileniu, uderzenia krwi do twarzy, płytki oddech), zaburzenia rytmu serca, depresja OUN, pobudzenie OUN (halucynacje, drgawki, bezsenność) występujące z opóźnieniem, hipotensja (omdlenia).

U dorosłych pacjentów hamujący wpływ na OUN wiąże się najczęściej z sennością, śpiączką i drgawkami, prowadzącymi do zaburzeń oddychania i możliwością wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych w tym także arytmii.

***Postępowanie po przedawkowaniu*:**
Leczenie przedawkowania chlorofenaminy i fenylefryny jest objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC nie został nadany przez WHO.

Kwas acetylosalicylowy:
Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jest estrem kwasu salicylowego o właściwościach przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych.
Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn – prostaglandyny E_2 (PGE_2), prostaglandyny I_2 (PGI_2) oraz tromboksanu A_2 - na skutek zahamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (hamowanie aktywności COX-1 i (lub) COX-2). Związki te indukują proces zapalny przez działanie leukotaktyczne, zwiększoną przepuszczalność naczyń, powstawanie obrzęku, zwiększenie wrażliwości receptorów bólu na działanie neuroprzekaźników (serotoniny, bradykininy, acetylocholiny). W podwzgórzu PGE_2 jest silnym czynnikiem gorączkotwórczym i hamowanie jej wytwarzania hamuje powstawanie gorączki.
NLPZ wykazują także działanie przeciwbólowe w słabych bólach nocyceptywnych i w bólach neurogennych wywołanych stanami zapalnymi (lub z innych przyczyn), w których szkodliwe bodźce pobudzają aktywność cyklooksygenazy, zwiększając wytwarzanie nadtlenków i prostaglandyn. Wiele danych wskazuje, że możliwy jest także ośrodkowy mechanizm działania przeciwbólowego niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Kwas acetylosalicylowy hamuje również agregację płytek krwi. Nieodwracalne hamowanie cyklooksygenazy jest szczególnie wyraźne w płytkach krwi, ponieważ nie mogą one ponownie wytworzyć tego enzymu. Przypuszczalnie kwas acetylosalicylowy wywiera również inne działania hamujące na płytki krwi.
Dane z badań doświadczalnych sugerują, że wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi może być hamowany przez ibuprofen, w przypadku jednoczesnego podawania obu leków.
W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia tych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Fenylefryna:
Fenylefryna należy do grupy fenyloetyloamin. Jest substancją sympatykomimetyczną, będącą agonistą receptora adrenergicznego alfa 1. Fenylefryna jest lekiem zmniejszającym przekrwienie, obkurczającym naczynia, który tymczasowo zmniejsza stan zapalny błon śluzowych. Jej oddziaływanie na serce przejawia się przyspieszeniem rytmu serca oraz zmniejszeniem jego wydolności.

Chlorofenaminy maleinian:
Chlorofenamina jest antagonistą receptorów histaminowych H_1, wiążąc się konkurencyjne z miejscem na receptorze H_1. Chlorofenamina zaliczana jest do grupy alkiloamin. Dodatkowo wykazuje działanie antycholinergiczne, hamując wpływ acetylocholiny na receptory muskarynowe zwiększa suchość błony śluzowej nosa, łagodząc objawy cieknącego nosa.
Polopiryna Complex jest lekiem wieloskładnikowym o skojarzonym działaniu składników.

- Kwas acetylosalicylowy łączy działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne

- Fenylefryna zmniejsza przekrwienie i obrzęk błon śluzowych, przez co udrożnia przewody nosowe, hamuje odruch kichania i łzawienia oczu.
- Chlorofenamina łagodzi objawy nieżytu nosa (katar i kichanie).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na wchłanianie, metabolizm oraz wydalanie produktu leczniczego Polopiryna Complex ma wpływ wchłanianie, metabolizm i wydalanie poszczególnych jego składników.

Kwas acetylosalicylowy:
Wchłanianie
Kwas acetylosalicylowy wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.
Pokarm nie zmniejsza dostępności biologicznej kwasu acetylosalicylowego, ale może wydłużyć czas wchłaniania.
Szybkość wchłaniania kwasu acetylosalicylowego z form rozpuszczalnych jest większa niż z postaci konwencjonalnych.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego zastosowanego w postaci zawiesiny (po rozpuszczeniu proszku w wodzie) rozpoczyna się po 30 minutach od chwili zastosowania, osiągając maksimum po 1-3 godzinach. Po zastosowaniu jednorazowej dawki utrzymuje się przez 3 do 6 godzin.
Pełne działanie przeciwzapalne występuje w ciągu 1-4 dni leczenia.

Dystrybucja
Około 33% kwasu acetylosalicylowego wiąże się z białkami, jeśli stężenie w surowicy wynosi 120 µg/ml. Stopień wiązania z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osób zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem tego stężenia.
Powstały po hydrolizie kwas salicylowy ulega szybkiej dystrybucji w całym organizmie.
Objętość dystrybucji kwasu salicylowego w stężeniu terapeutycznym wynosi około 0,15-0,2 l/kg mc. i zwiększa się wraz ze zwiększaniem stężenia w surowicy.

Metabolizm
Kwas acetylosalicylowy jest hydrolizowany w osoczu do kwasu salicylowego. Kwas salicylowy jest sprzęgany w wątrobie do kwasu salicylurowego, glukuronidu fenolowego i acylowego oraz wielu innych metabolitów.

Eliminacja
Okres półtrwania kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi około 2-3 godzin, a kwasu salicylowego około 6 godzin.
W przeciwieństwie do innych salicylanów, niezhydrolizowany kwas acetylosalicylowy nie kumuluje się w surowicy krwi po wielokrotnym podaniu.
Tylko około 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydala się z moczem w postaci niezhydrolizowanej, pozostała część wydalana jest z moczem w postaci kwasu salicylowego i jego metabolitów.
U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, po jednorazowym podaniu kwasu acetylosalicylowego 80-100% dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24-72 godzin.

Fenylefryna:
Fenylefryna ulega szybkiemu i nieregularnemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym. W jelicie oraz wątrobie jest szybko metabolizowana przy udziale monoaminooksydazy. Efekt jej farmakologicznego działania występuje szybko i może utrzymywać się przez kilka godzin.
Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 38%, zaś okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2-3 godzin.

Chlorofenaminy maleinian:
Chlorofenaminy maleinian jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga po 2-6 godzinach po podaniu doustnym. Chlorofenamina podlega efektowi

pierwszego przejścia. Podlega dystrybucji do wszystkich tkanek, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Według danych źródłowych biodostępność chlorofenaminy wynosi 25-45%. Średnia wartość okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosi 14-25 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kwas acetylosalicylowy:
Profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany w licznych badaniach nieklinicznych.
W badaniach na zwierzętach salicylany powodowały uszkodzenie nerek, lecz nie wywoływały innych zmian chorobowych. Kwas acetylosalicylowy został przebadany pod kątem działania mutagennego i rakotwórczego. Nie znaleziono dowodów, świadczących o właściwościach mutagennych i rakotwórczych kwasu acetylosalicylowego.

Fenylefryna:
Nie ma dowodów wskazujących na mutagenne działanie fenylefryny. Nie ma też udokumentowanych doniesień dotyczących jej działania rakotwórczego.

Chlorofenaminy maleinian:
Dostępne w piśmiennictwie przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania chlorofenaminy nie zawierają wyników, które mają znaczenie dla zalecanego dawkowania oraz stosowania leku, a które nie zostałyby przedstawione w innych punktach charakterystyki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Sacharoza
Sacharyna sodowa
Sodu cyklaminian
Kwas cytrynowy bezwodny
Aromat pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z folii Aluminium/Papier/PE, pakowane w pudełka tekturowe po 8, 12 lub 20 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.02.2020 r.

SmPC zgodne z Decyzją Prezesa URPLWMiPB
UR/ZD/0357/20 z dnia 27.02.2020 r.