CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP Extra, 500 mg + 65 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera:
500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*)
65 mg kofeiny (*Coffeinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Podłużne tabletki powlekane barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o różnej etiologii: głowy, w tym migrena, mięśni, zębów, nerwobóle, bóle menstruacyjne, kostno-stawowe, pooperacyjne i pourazowe. Łagodzenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak: gorączka, bóle gardła, bóle mięśniowe i kostno-stawowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
1 lub 2 tabletki co 4 do 6 godzin, maksymalnie 8 tabletek w ciągu doby.
Produktu leczniczego nie stosować dłużej niż 3 dni bez zalecenia lekarza.
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedokrwistość hemolityczna, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej i reduktazy methemoglobinowej.
- Choroba alkoholowa. Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.
- Zaburzenia rytmu serca.
- Stosowanie inhibitorów MAO oraz okres do 2 tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).

- Nie stosować u kobiet w I trymestrze ciąży i w okresie karmienia piersią.
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego przez osoby z niewydolnością wątroby, nadużywające alkoholu oraz głodzone stwarza ryzyko uszkodzenia wątroby. Ostrożnie stosować u osób z niewydolnością nerek, astmą oskrzelową, nadczynnością gruczołu tarczowego, zaburzeniami snu w postaci bezsenności. W czasie przyjmowania produktu leczniczego nie wolno pić alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu nie należy stosować równocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol i kofeinę. Paracetamol może nasilać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i leków przeciwzakrzepowych (warfaryny, kumaryny). Podawanie razem z ryfampicyną, lekami przeciwpadaczkowymi, barbituranami lub innymi lekami indukującymi enzymy mikrosomowe wątroby powoduje zwiększenie ryzyka uszkodzenia wątroby. Paracetamol podawany łącznie z inhibitorami MAO może wywołać stan pobudzenia i wysoką gorączkę. Stosowanie paracetomolu łącznie z zydowudyną może powodować neutropenię oraz zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Podawanie produktu łącznie z sympatykomimetykami i hormonami tarczycy może nasilać częstoskurcz. Doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna, chinolony i werapamil zwalniają metabolizm kofeiny.

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie leku w I trymestrze ciąży jest przeciwskazane (patrz punkt 4.3).
W II i III trymestrze lek może być stosowany jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.
W czasie ciąży obserwuje się zwolnienie metabolizmu kofeiny i wyższe stężenia w surowicy przy niezwiększonej dawce leku.

Karmienie piersią
Kofeina przenika do mleka matki.
Stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Apap Extra nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Paracetamol:
zaburzenia krwi i układu chłonnego:
bardzo rzadko: małopłytkowość, agranulocytoza;

zaburzenia układu immunologicznego:
rzadko: skórne reakcje alergiczne, tj. pokrzywka, wysypka;

zaburzenia układu nerwowego:
bardzo rzadko: zawroty głowy;

zaburzenia żołądka i jelit:
rzadko: nudności, wymioty, bóle brzucha;

zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne;

zaburzenia nerek i dróg moczowych:
bardzo rzadko: martwica brodawek nerkowych podczas długotrwałego stosowania; kolka nerkowa;

zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.

Opis wybranych działań niepożądanych
Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
U pacjentów z czynnikami ryzyka, 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.

Kofeina:
w przypadku podawania produktu zawierającego kofeinę w zalecanych dawkach w połączeniu z kofeiną zawartą w pożywieniu, możliwe jest nasilenie objawów niepożądanych związanych ze zwiększeniem całkowitej dawki kofeiny, takich jak:

zaburzenia serca:
częstość nieznana: niemiarowość rytmu serca;

zaburzenia układu nerwowego:
częstość nieznana: bezsenność, zaburzenia uwagi, drżenia mięśniowe, drażliwość, zawroty głowy.

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

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy takie jak: nudności, wymioty, nadmierna potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo, że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.
W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Warto podać 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.
Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: co najmniej należy podać 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną lub (i) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach.
Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.
Ostre zatrucie kofeiną występuje bardzo rzadko. Objawia się ono bólami brzucha, bezsennością, zwiększoną diurezą, odwodnieniem i gorączką. Poważniejsze zatrucie objawia się arytmią serca i drgawkami toniczno-klonicznymi. Po doustnym przedawkowaniu kofeiny należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, można też podać węgiel aktywny.
Podawanie tlenku glinu może zmniejszyć podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego.
Jeśli występują drgawki należy dożylnie podać diazepam lub barbituran.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paracetamol, produkty złożone (bez psycholeptyków);
kod ATC: N02BE51

Apap Extra jest lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Produkt stanowi połączenie paracetamolu działającego przeciwbólowo z kofeiną, która wywiera umiarkowane działanie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy, przez co poprawia samopoczucie i znosi uczucie zmęczenia.
Dodanie kofeiny zwiększa skuteczność działania przeciwbólowego paracetamolu (równoważne zmniejszenie bólu możliwe jest po podaniu dawki o 40% niższej w porównaniu do leku jednoskładnikowego), oraz przyspiesza rozpoczęcie działania.
Paracetamol jest pochodną fenacetyny o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.
W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, zapobiega tworzeniu się prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. 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 obwodowej syntezy prostaglandyn. Dlatego nie działa przeciwzapalnie i nie wywołuje typowych dla NLPZ działań niepożądanych. 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 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 wzrost filtracji kłębkowej.
Nie wypływa na ciśnienie tętnicze krwi. Bezpośrednie działanie stymulujące kofeiny na błonę śluzową powoduje wzrost 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 wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie ok. 1 godziny. Słabo wiąże się z białkami osocza (w dawkach terapeutycznych w 25%-50%). Okres półtrwania wynosi od 2 do 4 godzin. Czas działania przeciwbólowego paracetamolu określa się na 4-6 godz. a przeciwgorączkowego na 6-8 godzin. Zasadniczą drogą eliminacji jest biotransformacja w wątrobie. Tylko niewielka jego część (2-4%) wydalana jest w postaci niezmienionej przez nerki. Głównym metabolitem paracetamolu (około 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, (około 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.
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 wydalane 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

Badania *in vitro* wykazują silne działanie mutagenne kofeiny, a badania przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wskazują, że duże dawki mogą być teratogenne.
Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu paracetamolu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Skrobia kukurydziana
Metyloceluloza
Talk
Wapnia stearynian
Hypromeloza 5
Hypromeloza 15
Makrogol 3350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
2 szt. (1 blister po 2 szt.)
4 szt. (1 blister po 4 szt.)
6 szt. (1 blister po 6 szt.)
8 szt. (1 blister po 8 szt.)
10 szt. (1 blister po 10 szt.)

12 szt. (1 blister po 12 szt.)
24 szt. (2 blistry po 12 szt.)
24 szt. (4 blistry po 6 szt.)

Pojemnik z HDPE z zakrętką HDPE w tekturowym pudełku.
50 szt. (1 pojemnik po 50 szt.)
60 szt. (1 pojemnik po 60 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania pozostałości produktu.

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 DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Pozwolenie nr 11071

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.09.2026 r.