

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Olygrip Zi 500/60 mg comprimate
Olygrip Noapte 500/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de culoare albă (de zi) conține	Paracetamol 500 mg Clorhidrat de pseudoefedrină 60 mg
Fiecare comprimat de culoare albastră (de seara) conține	Paracetamol 500 mg Clorhidrat de difenhidramină 25 mg

Pentru lista completă a excipienților, a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimatul de zi

Comprimat de culoare albă, biconvex, cu formă alungită, cu o lungime de 15,8-16,1 mm, o lățime de 8,4-8,7 mm și o grosime de 6,5-6,8 mm, cu linie mediană de rupere pe una din fețe; există marcajul „A7C” gravat pe părți ale liniei. Linia mediană de rupere este introdusă doar pentru a facilita ruperea în vederea ușurării înghițirii și nu pentru a împărți medicamentul în două doze egale.

Comprimatul de seara

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare albastră, inodore, rotunde și biconvexe, cu diametrul de 12,6-13 mm și grosimea de 5,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comprimatele Olygrip de Zi și de Noapte sunt indicate în tratamentul simptomatic pe termen scurt al congestiei nazale și a sinusurilor, asociat cu simptome de răceală și gripă, cum ar fi dureri, nevralgii și/sau febră doar în asocieră cu simptomele care apar seara la culcare, care provoacă dificultăți de adormire.

Olygrip este destinat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani.

4.2 Posologie și mod de administrare

Adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 15 ani:

Trebuie administrate zilnic patru comprimate.

Trebuie administrat un comprimat de culoare albă (paracetamol și pseudoefedrină) la fiecare 4-6 ore în timpul zilei (un comprimat dimineața, unul la prânz și unul după-amiaza). Nu luați mai mult de 3 comprimate de culoare albă de zi în cursul a 24 de ore.

Trebuie administrat un comprimat de culoare albastră (paracetamol și difenhidramină) seara, înainte de culcare.

Nu luați comprimatele de noapte în timpul zilei.

Pacienții trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului dacă simptomele persistă mai mult de 3 zile sau se agravează (a se vedea pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani

Nu este recomandat copiilor și adolescenților sub 15 ani.

Vârstnici

Experiența a indicat că doza normală pentru adulți este de obicei adecvată. Cu toate acestea, la subiecții fragili, imobili, vârstnici sau la pacienții vârstnici cu insuficiență renală sau hepatică, poate fi adecvată o reducere a cantității sau a frecvenței de administrare.

Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 60 mg/kg/zi (până la maximum 2 g paracetamol pe zi) în următoarele situații, cu excepția cazului în care se indică altfel de către un medic:

- Greutate mai mică de 50 kg
- Alcoolism cronic
- Deshidratare
- Malnutriție cronică

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică sau sindrom Gilbert, doza trebuie redusă sau intervalul de dozare trebuie prelungit.

Doza zilnică nu trebuie să depășească 2 g paracetamol/zi, cu excepția cazului în care se indică altfel de către un medic.

Insuficiență renală

Este nevoie de o atenție specială atunci când se administrează Olygrip Zi și Olygrip Noapte la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (a se vedea pct. 4.4).

Se recomandă, atunci când se administrează paracetamol pacienților cu insuficiență renală, reducerea dozei și creșterea intervalului minim între administrări la cel puțin 6 ore, cu excepția cazului în care se indică altfel de către un medic. A se consulta Tabelul de mai jos:

Adulți:

Rată de filtrare glomerulară	Doză
10-50 ml/minut	500 mg la fiecare 6 ore
<10 ml/minut	500 mg la fiecare 8 ore

4.3 Contraindicații

Olygrip este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la paracetamol, pseudoefedrină, difenhidramină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Utilizare simultană a altor decongestionante simpatomimetice, beta-blocante sau inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau la mai puțin de 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO (a se vedea pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de IMAO poate provoca o creștere a tensiunii arteriale și/sau o criză hipertensivă.

- Boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială
- Diabet zaharat
- Feocromocitom
- Hipertiroidism
- Glaucom cu unghi închis
- Insuficiență renală severă
- Retenție urinară la pacienții cu risc de apariție a insuficienței respiratorii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paracetamolul trebuie administrat cu precauție în următoarele circumstanțe (a se vedea pct. 4.2):

- Insuficiență hepatică
- Alcoolism cronic
- Insuficiență renală RFG ≤ 50 ml/minut)
- Sindromul Gilberts (icter nonhemolitic familial)
- Tratament concomitent cu medicamente care afectează funcția hepatică
- Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- Anemie hemolitică
- Deficit de glutatation
- Deshidratare
- Malnutriție cronică
- Greutate mai mică de 50 kg
- Pacienți vârstnici

Hepatotoxicitate la doza terapeutică de paracetamol

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate indusă de paracetamol, care includ cazuri fatale, la pacienții care au luat paracetamol la doze aflate în intervalul terapeutic. Aceste cazuri au fost raportate la pacienți cu unul sau mai mulți factori de risc pentru hepatotoxicitate, care includ greutate corporală mică (<50 Kg), insuficiență renală și insuficiență hepatică, alcoolism cronic, administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice și în caz de malnutriție acută și cronică (rezerve scăzute de glutatation hepatic). Paracetamolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu acești factori de risc. De asemenea, se recomandă prudență la pacienții aflați în tratament concomitent cu medicamente inductoare ale enzimelor hepatice și în afecțiuni care pot predispuce la deficit de glutatation (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Dozele de paracetamol trebuie revizuite la intervale adecvate din punct de vedere clinic și pacienții trebuie monitorizați pentru apariția unor noi factori de risc de hepatotoxicitate care pot justifica ajustarea dozei.

Nu se recomandă utilizarea prelungită sau frecventă.

Trebuie să li se recomande pacienților să nu ia simultan alte medicamente care conțin paracetamol.

Avertisment privind supradozajul de paracetamol: Administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată (supradozaj) poate duce la leziuni hepatice severe. În caz de supradozaj, trebuie solicitat imediat ajutor medical. Asistența medicală de urgență este esențială atât pentru adulți, cât și pentru copii, chiar dacă nu observați niciun semn sau simptom.

Administrarea mai multor doze de zi în același timp poate cauza leziuni hepatice severe. În astfel de cazuri, trebuie solicitată imediat asistență medicală.

Se recomandă prudență atunci când se utilizează produsul în prezența unei insuficiențe hepatice severe sau a unei insuficiențe renale moderate până la severe (în special dacă este însoțită de boli cardiovasculare). Pericolele generate de supradozaj sunt crescute la cei cu boală hepatică alcoolică non-cirotică.

Pacienții cu boală hepatică trebuie să consulte un medic înainte de utilizare.

Avertisment privind alcoolul: Consumatorii cronici de alcool trebuie să își întrebe medicul dacă trebuie să ia paracetamol (vezi pct. 4.5).

În general, fără avizul medicului sau al stomatologului, medicamentele care conțin paracetamol trebuie luate doar câteva zile și nu în doze mari.

Dacă se instalează febră ridicată sau semne de infecție secundară sau dacă simptomele persistă mai mult de 3 zile, trebuie consultat un medic.

Au fost raportate foarte rar la administrarea paracetamolului reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate, angioedem și anafilaxie (a se vedea pct. 4.8).

Au fost raportate foarte rar la pacienții care au primit paracetamol reacții grave ale pielii, cum ar fi pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie informați despre semnele reacțiilor grave ale pielii și utilizarea medicamentului trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate sau la orice alt semn de hipersensibilitate.

Pot apărea la administrarea de medicamente care conțin pseudoefedrină reacții severe ale pielii, cum ar fi pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA). Această erupție pustulară acută poate apărea în primele 2 zile de tratament, însoțită de febră și numeroase pustule mici, în mare parte nefoliculare, apărute pe suprafața unui eritem edematos răspândit și localizat în principal pe pliurile pielii, trunchi și extremitățile superioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Dacă sunt observate semne și simptome cum ar fi pirexia, eritemul sau multe pustule mici, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate, dacă sunt necesare.

Neuropatie ischemică optică

Au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică la administrarea de pseudoefedrină. Administrarea de pseudoefedrină trebuie întreruptă dacă apare pierderea bruscă a vederii sau scăderea acuității vizuale, cum ar fi scotomul.

Colită ischemică

Unele cazuri de colită ischemică au fost raportate la administrarea de pseudoefedrină. Pseudoefedrina trebuie întreruptă și trebuie solicitat sfatul medicului dacă apar dureri abdominale bruște, sângerări rectale sau alte simptome ale colitei ischemice.

Deși pseudoefedrina nu are aproape niciun efect vasopresor la pacienții normotensivi, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive, antidepressive triciclice sau alte simpatomimetice (cum ar fi medicamentele pentru suprimarea poftei de mâncare și psihostimulatoarele similare amfetaminei). Trebuie monitorizate efectele unei singure doze asupra tensiunii arteriale la acești pacienți înainte de a recomanda un tratament de durată sau nesupravegheat.

Au existat cazuri rare de sindrom de encefalopatie posterioară (SEPR) / sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă (SVCR) raportate cu medicamente simpatomimetice, inclusiv pseudoefedrina. Simptomele raportate includ apariția bruscă de cefalee severă, greață, vărsături și tulburări de vedere. Majoritatea cazurilor s-au ameliorat sau s-au remis în câteva zile în urma unui tratament adecvat. Pseudoefedrina trebuie întreruptă și trebuie solicitat imediat consult medical dacă apar semne sau simptome de SEPR/SVCR.

Acest medicament este contraindicat pentru utilizare la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente, în special la cei cu boală coronariană și hipertensiune arterială (vezi pct. 4.3).

Acest medicament este contraindicat pentru utilizare la pacienții cu afecțiuni tiroidiene, diabet, glaucom și, insuficiență renală severă (vezi pct. 4.35.2.5).

Pacienții cu dificultăți la urinare și/sau mărire de volum a prostatei trebuie sfătuiți să ceară sfatul unui medic înainte de a utiliza pseudoefedrină.

Acest medicament poate acționa ca un stimulent cerebral dând naștere la hiperpirexie, tremor și convulsii epileptiforme. Este nevoie de precauție atunci când este utilizat la pacienții epileptici.

Dacă apare oricare dintre cele de mai jos, utilizarea acestui produs trebuie întreruptă:

- Halucinații
- Neliniște
- Tulburări de somn

Utilizați cu precauție în bolile vasculare ocluzive.

Pseudoefedrina poate conduce la rezultate pozitive în anumite teste antidoping.

Difenhidramina poate intensifica efectele sedative ale deprimante ale sistemului nervos central care includ alcoolul, sedativele și tranchilizantele. În timpul tratamentului cu acest medicament, evitați consumul de băuturi alcoolice și cereți sfatul unui profesionist din domeniul sănătății înainte de a lua deprimante ale sistemului nervos central (a se vedea pct. 4.5).

Pacienții cu următoarele afecțiuni trebuie sfătuiți să consulte un medic înainte de a utiliza difenhidramină: o afecțiune respiratorie cum ar fi emfizemul, bronșita cronică sau astmul bronșic acut sau cronic; hiperplazie de prostată cu retenție urinară (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care conțin paracetamol sau decongestionante cu Olygrip Zi și Olygrip Noapte ar putea duce la supradozaj și, prin urmare, trebuie evitată.

Doar comprimatele de seara: pot provoca somnolență. Trebuie să li se recomande pacienților să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă se simt rău (a se vedea pct. 4.7 și 4.8). Consumul de băuturi alcoolice trebuie evitat.

Doar comprimatele de seara: pacienții trebuie sfătuiți să nu folosească niciun alt medicament care conține difenhidramină.

Nu trebuie depășită doza menționată.

Trebuie evitată utilizarea la pacienții cu Sindrom congenital de Q-T lung.

Trebuie evitată utilizarea simultană a medicamentelor care prelungesc, de asemenea, intervalul Q-T sau care generează hipotasemie (a se vedea, de asemenea, pct. 4.5, 4.9 și 5.3).

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a paracetamolului cu flucloxacilină, din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, sepsis, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la cei care utilizează doze zilnice maxime de paracetamol. Se recomandă o monitorizare atentă, care include măsurarea 5-oxoprolinei urinare.

Trebuie consultat imediat medicul în caz de supradozaj, chiar dacă vă simțiți bine. Vă rugăm să citiți cu atenție prospectul anexat (eticheta).

Trebuie consultat imediat medicul în caz de supradozaj, din cauza riscului de leziuni hepatice ireversibile (prospect).

Nu administrați în același timp cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Nu se utilizează împreună cu niciun alt medicament care conține difenhidramină, chiar și cu unul utilizat pe piele.

A se utiliza doar atunci când este necesar.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză; adică, practic, „nu conține sodiu”.

Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau dacă apar simptome noi, pacienții trebuie să întrerupă utilizarea și să ceară sfatul unui medic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pseudoefedrina

Inhibitori ai oxidazei monoaminice (IMAO) și/sau inhibitori reversibili ai monoaminoxidazei (IRMA): Pseudoefedrina își exercită proprietățile vasoconstrictive prin stimularea receptorilor α -adrenergici și deplasarea noradrenalinei din locurile de stocare neuronală. Deoarece IMAO împiedică metabolismul aminelor simpatomimetice și cresc depozitul de noradrenalină eliberată în terminațiile nervilor adrenergici, IMAO pot potența efectul vasopresor al pseudoefedrinei. În literatura medicală au fost raportate crize hipertensive acute în cazul utilizării concomitente a IMAO și a aminelor simpatomimetice, prin urmare utilizarea lor concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cărora li se administrează inhibitori de monoamină sau la mai puțin de 14 zile de la oprirea tratamentului, deoarece există un risc crescut de criză hipertensivă (a se vedea pct. 4.3).

Agenți simpatomimetici: utilizarea concomitentă de Olygrip Zi și Olygrip Noapte cu antidepresive triciclice sau medicamente simpatomimetice (cum ar fi decongestionantele, medicamentele de suprimare a apetitului și psihostimulatoarele similare amfetaminei), care interferează cu catabolismul aminelor simpatomimetice, poate provoca ocazional o creștere a tensiunii arteriale.

Antihipertensive: din cauza conținutului de pseudoefedrină, acest medicament poate antagoniza acțiunea hipotensivă a medicamentelor antihipertensive care interferează cu activitatea simpatică, inclusiv betanidina, bretiliul, guanetidina, reserpina, debrizochina, blocații neuronali adrenergici și beta blocații.

Moclobemidă: risc de criză hipertensivă.

Din cauza conținutului său de pseudoefedrină, utilizarea concomitentă a acestui medicament cu oxitocină sau glicozide cardiotonice poate provoca un risc de hipertensiune arterială, respectiv un risc crescut de aritmii.

Când se utilizează concomitent cu alcaloizi ergotaminici (ergotamină și metergergidă), acest medicament poate crește riscul de ergotism.

Medicamente anticolinergice: efectele anticolinergice, de exemplu, unele medicamente psihotrope (cum ar fi antidepresive triciclice) și atropina, pot fi potențate de acest medicament, dând naștere la tahicardie, uscăciune bucală, tulburări gastrointestinale, de exemplu, colici, retenție urinară și dureri de cap.

Medicamente anestezice: utilizarea simultană cu agenți anestezici halogenați cum ar fi cloroformul, ciclopropanul, halotanul, enfluranul sau izofluranul pot provoca sau agrava aritmiile ventriculare.

Paracetamol

Consumul cronic de alcool poate crește hepatotoxicitatea supradozajului cu paracetamol și este posibil să fi condus la pancreatita acută raportată la un pacient care a luat o supradoză de paracetamol. Aportul acut de alcool poate diminua capacitatea unei persoane de a metaboliza doze mari de paracetamol, a cărei înjumătățire plasmatică poate fi prelungită.

Utilizarea medicamentelor care induc enzime microzomale hepatice, cum ar fi anticonvulsivantele și contraceptivele orale, poate crește gradul de metabolizare al paracetamolului, rezultând în concentrații plasmatiche reduse de paracetamol și o rată de eliminare mai rapidă.

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi crescută prin medicamente care stimulează motilitatea gastrointestinală, cum ar fi metoclopramida sau domperidona, și redusă prin medicamente care întârzie golirea stomacului și colestiramină.

Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor derivați cumarinici poate fi îmbunătățit prin utilizarea regulată prelungită a paracetamolului, care implică un risc crescut de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.

Trebuie să se manifeste prudență atunci când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilina, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4)

Difenhidramina

Difenhidramina poate potența efectele deprimantelor SNC, care includ alcool, sedative și tranchilizante (vezi pct. 4.4)

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul Q-T (de exemplu, medicamente antiaritmice din clasele IA și III, unele antibiotice, medicamente antimalarice, neuroleptice) sau care determină hipopotasemie (de exemplu, anumite diuretice) (a se vedea, de asemenea, pct. 4.4, 4.9 și 5.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau există date limitate cu privire la utilizarea unei combinații de difenhidramină, paracetamol și pseudoefedrină la femeile însărcinate.

Olygrip nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului pentru mamă depășește orice risc posibil pentru fătul în curs de dezvoltare.

Paracetamol: datele existente (în număr mare) despre femeile gravide nu indică posibilitatea de toxicitate malformativă sau fetală/neonatală. Studiile epidemiologice asupra neurodezvoltării la copiii expuși intrauterin la paracetamol prezintă rezultate neconcludente. Dacă este nevoie clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii; cu toate acestea, trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată posibilă și cu cea mai redusă frecvență posibilă.

Când este administrat mamei în dozele indicate pe etichetă, paracetamolul traversează placenta în circulația fetală în primele 30 de minute de la ingestie și este metabolizat eficient prin conjugarea sulfatului fetal.

Pseudoefedrină:

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile însărcinate. Studiile la animale au prezentat toxicitate reproductivă (a se vedea pct. 5.3). Utilizarea clorhidratului de pseudoefedrină scade fluxul sangvin uterin matern, dar datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii.

Difenhidramina:

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate ale difenhidraminei la femeile gravide. Pe baza studiilor efectuate la animale, nu se așteaptă ca difenhidramina să crească riscul de anomalii congenitale (a se vedea pct. 5.3). Cu toate acestea, nu există studii adecvate și controlate suficient la femei gravide.

Se cunoaște faptul că difenhidramina traversează placenta. Utilizarea antihistaminelor de sedare în al treilea trimestru poate duce la reacții adverse la nou-născut.

Alăptarea

Paracetamolul

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate ale paracetamolului la femeile care alăptează. Paracetamolul este excretat în laptele matern în concentrații scăzute (0,1% până la 1,85% din doza maternă ingerată).

Pseudoefedrina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate ale pseudoefedrinei la femeile care alăptează. Pseudoefedrina se distribuie și este concentrată în laptele matern și poate afecta un sugar (iritabilitate, plâns excesiv și obiceiuri de somn afectate). Până la 0,7% dintr-o singură doză de 60 mg de pseudoefedrină se poate distribui în laptele matern în decurs de 24 de ore. Concentrațiile de pseudoefedrină din lapte sunt de 2 până la 3 ori mai mari decât cele din plasmă. Acest profil de concentrație a medicamentului din lapte/plasmă sugerează o legare scăzută de proteine, deși nu există date referitoare la legarea proteinelor plasmatice la om. Datele dintr-un studiu efectuat pe mame care alăptează și care iau 60 mg de pseudoefedrină la fiecare 6 ore sugerează că de la 2,2 până la 6,7% din doza maximă zilnică (240 mg) pot fi transmise la sugar de la o mamă care alăptează.

Difenhidramina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate ale difenhidraminei la femeilor care alăptează. Difenhidramina traversează placenta și este excretată în laptele matern, dar nu sunt raportate nivelurile. Deși nivelurile nu sunt considerate suficient de ridicate după dozele terapeutice pentru a afecta sugarul, nu este recomandată utilizarea difenhidraminei în timpul alăptării. Nou-născuții sau prematurii prezintă o sensibilitate crescută la antihistaminice.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului pentru mamă depășește riscurile posibile pentru fătul în curs de dezvoltare sau pentru sugarul alăptat.

Fertilitatea

Nu există informații despre efectele acestui medicament asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Olygrip Zi și Olygrip Noapte are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Olygrip Zi și Olygrip Noapte poate provoca somnolență. Dacă nu vă simțiți bine, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Nu sunt disponibile studii controlate prin placebo care să prezinte date suficiente referitoare la efectele adverse pentru combinația de difenhidramină, paracetamol și pseudoefedrină. Următoarele reacții adverse au fost raportate cu $\geq 1\%$ dintre subiecți în studii randomizate, controlate prin placebo, cu difenhidramină ca unic ingredient, pseudoefedrină ca unic ingredient, difenhidramină/paracetamol sau paracetamol/pseudoefedrină și sunt incluse ca efecte adverse în informațiile de siguranță respective ale acestora: amețeli, somnolență, senzație de uscăciune bucală, greață, astenie, insomnie și nervozitate.

Date post punere pe piață:

Reacțiile adverse la medicamente, identificate în timpul experienței de după comercializarea difenhidraminei, paracetamolului, pseudoefedrinei sau a combinației acestora, sunt incluse mai jos. Frecvențele sunt furnizate conform următoarei convenții:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică, hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Investigații	Tensiune arterială crescută; transaminaze crescute †	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihiatrice	Anxietate, stare de confuzie, stare euforică, halucinații, halucinații vizuale, neliniște, iritabilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Agitație, tulburări de coordonare, convulsii, cefalee, parestezie, hiperactivitate psihomotorie, sedare, tulburări de somn, tremor, somnolență, Accident vascular cerebral†, Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile, Sindromul vasoconstricției cerebrale reversibile	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Vedere încețoșată, neuropatie optică ischemică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale urechii și pavilionului urechii	Tinitus	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie, aritmie, Infarct miocardic†	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disconfort toracic, senzație de uscăciune a gâtului, uscăciune nazală, dispnee	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale, constipație, diaree, dispepsie, vărsături, colită ischemică	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată, prurit, prurit erupțional, urticarie, angiodem, reacții grave pe piele, inclusiv pustuloză acută generalizată exantematoasă (PEGA), erupție fixă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și urinare	Retenție urinară, disurie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	În urma utilizării paracetamolului, au fost raportate tulburări ale sângelui, disfracții de sânge, cum ar fi trombocitopenia și agranulocitoza, dar nu au fost neapărat asociate cauzal cu medicamentul	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepato-biliare	Disfuncție hepatică	Cu frecvență necunoscută

† Aceste reacții adverse au fost raportate foarte rar în cadrul supravegherii siguranței medicamentului după punerea pe piață. Un studiu de siguranță post-autorizare (PASS) nu a furnizat nicio dovadă a creșterii riscului de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral asociat cu utilizarea vasoconstrictoarelor pentru decongestia nazală, care includ pseudoefedrină.

Nu au fost identificate diferențe între profilurile de siguranță pentru adulți și copii.

† Creșterea nivelului scăzut al transaminazei poate apărea la unii pacienți care iau dozele de paracetamol indicate pe ambalaj; aceste creșteri nu sunt însoțite de insuficiență hepatică și dispar de obicei odată cu terapia continuă sau întreruperea paracetamolului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost identificate reacții adverse asociate cu supradozajul pentru medicamentul combinat în urma analizei datelor după punerea pe piață și a literaturii de specialitate. Informațiile prezentate mai jos descriu supradozajul cu componentele active unice.

Paracetamolul

Vă rugăm să consultați indicațiile locale pentru tratarea supradozajului cu paracetamol.

Supradozajul cu paracetamol poate duce la leziuni hepatice care pot fi letale.

Supradozajul cu paracetamol poate provoca necroza celulelor hepatice, care poate induce necroza completă și ireversibilă, conducând la insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie, care, la rândul lor, pot duce la comă și deces. În același timp, sunt observate niveluri crescute de transaminaze hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenază și bilirubină, precum și niveluri crescute de protrombină, care pot apărea la 12 până la 48 de ore de la administrare.

Leziunile hepatice sunt probabile la adulți și adolescenți care au luat mai mult decât doza recomandată de paracetamol. Cantitățile în exces de metabolit toxic sunt considerate a deveni ireversibil legate de țesutul hepatic.

Unii pacienți pot prezenta un risc crescut de leziuni hepatice cauzate de toxicitatea paracetamolului:

Factorii de risc includ:

Pacienții cu boală hepatică.

Pacienți vârstnici.

Copiii de vârste mici.

Pacienții cărora li se administrează tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc enzime hepatice.

Pacienții care consumă regulat etanol în cantități mai mari decât cele recomandate.

Pacienții cu carență de glutatation, de exemplu cu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie.

Simptome

Simptomele supradozajului cu paracetamol apar în general în primele 24 de ore și pot include paloare, hiperhidroză, stare generală de rău, apetit scăzut, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale sau pacienții pot fi asimptomatici.

Dovada clinică și de laborator a toxicității hepatice pot să nu devină evidente în primele 48 până la 72 de ore după ingestie. Acestea pot include hepatomegalie, sensibilitate hepatică, icter, insuficiență hepatică acută și necroză hepatică. Pot fi înregistrate valori crescute de bilirubină în sânge, enzime hepatice, RIN, timp de protrombină, fosfat în sânge și lactat în sânge. Aceste efecte clinice asociate cu supradozajul cu paracetamol sunt considerate normale, inclusiv evenimentele letale din cauza insuficienței hepatice fulminante sau a sechelelor sale.

Următoarele sechele ale insuficienței hepatice acute asociate supradozajului cu paracetamol (adulți și adolescenți: ≥ 12 ani: $> 7,5g$ în 8 ore) sunt considerate normale și pot fi fatale.

Sechelele preconizate ale insuficienței hepatice acute asociate supradozajului cu paracetamol:

Aparate, sisteme, organe (SOC)	Reacție adversă
Infecții și infestări	Infecție bacteriană Infecție fungică Septicemie
Tulburări ale sistemului sangvin și limfatic	Coagulopatie Coagulare intravasculară diseminată Trombocitopenie
Tulburări de metabolizare și nutriție	Hipoglicemie Hipofosfatemie Acidoză lactică Acidoză metabolică
Tulburări ale sistemului nervos	Edem cerebral Comă (cu supradozaj masiv cu paracetamol sau supradozaj multiplu cu medicamente) Encefalopatie
Tulburări cardiace	Cardiomiopatie Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Insuficiență respiratorie
Tulburări gastrointestinale	Hemoragie gastrointestinală Pancreatită
Tulburări renale și urinare	Insuficiență renală acută*
Tulburări generale și condiții ale locului de administrare	Insuficiență multiplă de organe

* Se poate dezvolta și insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută.

Au fost, de asemenea, raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Tulburări sanguine și limfatice

Anemie hemolitică (la pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază [G6PD]): A fost raportată hemoliză la pacienții cu deficit de G6PD, în cazul utilizării paracetamolului în supradozaj.

Indicații terapeutice

Transfer imediat la spital.

Prelevarea de sânge pentru a determina concentrația inițială plasmatică de paracetamol. În cazul unei supradoze acute, concentrația plasmatică de paracetamol trebuie măsurată la 4 ore după ingestie. Administrarea cărbunelui activ ar trebui să fie luată în considerare în cazul în care supradozajul cu paracetamol a fost ingerat în ora anterioară.

Antidotul N-Acetil-L-Cisteină trebuie administrat cât mai curând posibil, în conformitate cu liniile directe naționale referitoare la tratament.

Trebuie pus în aplicare tratamentul simptomatic.

Pseudoefedrina

Simptome

Supradozajul poate duce la:

Tulburări de metabolizare și nutriție: hiperglicemie, hipopotasemie.

Tulburări psihice: stimularea SNC, insomnie, iritabilitate, neliniște, anxietate, agitație, confuzie, delir, halucinații, psihoze.

Tulburări ale sistemului nervos: convulsii, tremor, hemoragie intracraniană incluzând hemoragie intracerebrală, somnolență la copii.

Tulburări oculare: midriază.

Tulburări cardiace: palpitații, tahicardie, bradicardie reflexă, aritmii supraventriculare și ventriculare, aritmii, infarct miocardic.

Tulburări vasculare: hipertensiune arterială, criză hipertensivă.

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, infarct ischemic al intestinului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: rabdomioliză.

Tulburări renale și urinare: insuficiență renală acută, dificultăți de micțiune.

Indicații terapeutice

Trebuie luate măsuri pentru menținerea și susținerea respirației și controlul convulsiilor. Dacă este indicat, trebuie efectuate spălături gastrice. Cateterizarea vezicii urinare poate fi necesară. Dacă se dorește, eliminarea pseudoefedrinei poate fi accelerată prin diureză acidă sau prin dializă.

Difenhidramina

Simptome ușoare până la moderate - somnolența, sindromul anticolinergic (midriază, bufeuri, febră, uscăciune bucală, retenție urinară, scăderea funcției intestinale), tahicardia, hipertensiunea arterială, greața și vărsăturile sunt frecvente după supradozaj. Agitația, confuzia și halucinațiile pot apărea la intoxicații moderate.

Simptome severe - efectele pot include delir, psihoză, convulsii, comă, hipotensiune, lărgirea sistemului QRS și aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor, dar sunt raportate în general numai la adulți după ingestii de cantități însemnate. Rabdomioliza și insuficiența renală pot apărea rar la pacienții cu agitație prelungită, comă sau convulsii. Decesul poate să apară ca urmare a insuficienței respiratorii sau a colapsului circulator.

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic și de susținere. Pot fi utile măsuri de promovare a golirii gastrice rapide (cum ar fi emeza indusă sau spălăturile gastrice), iar în cazurile de intoxicație acută, poate fi util cărbunele activat. Utilizarea intravenoasă a fizostigminei poate fi eficientă în antagonizarea simptomelor anticolinergice care pot pune viața în pericol, dar utilizarea acesteia este controversată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Codul ATC: N02BE51

Substanțe active unice: paracetamolul, pseudoefedrina și difenhidramina sunt toate monoterapii cu utilizare bine stabilită pentru ameliorarea durerii și febrei și a simptomelor de răceală și gripă.

Paracetamolul: paracetamolul este un analgezic și antipiretic eficace cu utilizare largă, care este utilizat pentru reducerea durerii și febrei asociate, inclusiv a simptomelor de răceală și gripă. Se consideră că efectele terapeutice ale paracetamolului sunt legate de inhibarea sintezei prostaglandinei, ca urmare a inhibării ciclooxigenazei. Există unele dovezi că este un inhibitor mai eficient al ciclooxigenazei centrale, mai degrabă decât al ciclooxigenazei periferice. Paracetamolul are doar proprietăți antiinflamatoare slabe.

Acțiunea antipiretică a paracetamolului provine dintr-o acțiune directă asupra centrelor hipotalamice de reglare a căldurii, producând vasodilatație periferică și, prin urmare, generând pierderea de căldură. Paracetamolul este un medicament foarte bine tolerat la doze terapeutice de până la 4 g/zi la adulți. Reacțiile adverse la paracetamol sunt rare și de obicei ușoare. Principala preocupare legată de siguranță în ceea ce privește utilizarea paracetamolului este toxicitatea hepatică, în special în cazurile de supradozaj.

Utilizarea paracetamolului în doze terapeutice este considerată a fi în general sigură, fără riscuri specifice pentru copii. Paracetamolul este preferat în dezavantajul salicilaților pentru tratamentul durerii și febrei la copii, deoarece utilizarea sa nu este asociată cu dezvoltarea sindromului Reye.

Pseudoefedrină: pseudoefedrina este un decongestionant eficient frecvent utilizat în medicamentele pentru răceală și gripă. Pseudoefedrina este un medicament simpatomimetic care are o activitate agonistă directă slabă pe receptorii α - și β -adrenergici. Mecanismul său principal este acțiunea indirectă asupra sistemului de receptori adrenergici, în care pseudoefedrina deplasează norepinefrina din veziculele de stocare din neuronii presinaptici. Norepinefrina deplasată este eliberată în sinapsa neuronală unde este liberă să activeze receptorii α -adrenergici postsinaptici. Stimularea receptorilor α 1-adrenergici localizați pe vasele de sânge de capacitate ale mucoasei nazale (venule postcapilare) are ca rezultat vasoconstricția, scăderea volumului sanguin și scăderea volumului mucoasei nazale (decongestie nazală). Vasoconstricția permite ca mai puțin lichid să pătrundă în nas, în gât și în mucoasa sinusală, ceea ce duce la scăderea inflamației membranelor nazale, precum și la scăderea producției de mucus. Astfel, prin constricția vaselor de sânge, în principal a celor situate în căile nazale, pseudoefedrina determină o scădere a congestiei nazale. Pseudoefedrina are efecte substanțial mai puțin pronunțate decât efedrina atât în producerea tahicardiei, cât și a creșterii tensiunii arteriale sistolice și considerabil mai puțin pronunțate în determinarea stimulării sistemului nervos central. Pseudoefedrina este un medicament foarte bine tolerat la doze terapeutice de până la 240 mg/zi la adulți. Efectele care pot pune viața în pericol sunt foarte rare la doze normale și nu au fost raportate evenimente adverse severe sau ireversibile. Cele mai frecvente EA includ tahicardie, anxietate, neliniște și insomnie; ocazional, au apărut erupții cutanate și retenție urinară.

Absorbția pseudoefedrinei este mai rapidă la copii, reflectând un volum mai mic de distribuție și o absorbție intrinsecă mai rapidă.

Difenhidramina este o etanolamină și un antagonist H1 de primă generație. Este un inhibitor reversibil, competitiv al histaminei și se leagă de receptorul H1. Antagoniștii H1, în special etanolaminele, au o activitate antihistaminică semnificativă și o activitate antimuscarinică și proprietăți sedative concomitente.

Se consideră că mecanismul sedativ al difenhidraminei rezultă din antagonismul receptorilor histaminici și colinergici centrali de către difenhidramina intactă. Evoluția în timp a sedării după o doză orală de 50 mg a fost asociată cu concentrații plasmatice mai mari și a fost semnificativ diferită de placebo în primele trei ore de la administrare. Farmacodinamica sedării a fost corelată cu concentrațiile maxime de medicament care apar în timpul absorbției și al fazei de distribuție alfa. Pe lângă faptul că este un antihistaminic selectiv H1, difenhidramina este un puternic antagonist muscarinic. Efectele sedative, precum și proprietățile antimuscarinice ale difenhidraminei, care pot fi responsabile de modificarea secrețiilor din căile respiratorii, pot duce la suprimarea tusei. Proprietatea antitusivă a difenhidraminei se crede că implică un mecanism central care implică centrul medular al tusei. Cu toate acestea, apariția unei activități antitusive semnificative din punct de vedere statistic la cel mult 15 minute după ingestia difenhidraminei sugerează că un mecanism periferic de acțiune poate contribui, de asemenea, la eficacitatea difenhidraminei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamolul:

Absorbția:

Paracetamolul administrat pe cale orală este rapid și aproape complet absorbit de tractul gastrointestinal, în principal în intestinul subțire. Biodisponibilitatea relativă variază între 85% și 99%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt de obicei atinse la aproximativ 30-60 de minute după administrarea orală. Pentru adulții individuali, concentrațiile plasmatice maxime apar în decurs de 1 oră de la ingestie și variază între 14,8 și 17,6 $\mu\text{g/mL}$ pentru o singură doză de 1000 mg. Deși concentrațiile maxime de

paracetamol sunt întârziate atunci când se administrează cu alimente, gradul de absorbție nu este afectat. Paracetamolul poate fi administrat independent de orele de masă.

Distribuția:

Paracetamolul pare să fie distribuit pe scară largă în majoritatea țesuturilor corporale, cu excepția grăsimii. Volumul său aparent de distribuție este de 0,7 până la relativ mică (10% până la 25%) de paracetamol este legată de proteinele plasmatiche.

Metabolizarea:

Paracetamolul este metabolizat în primul rând în ficat și implică trei căi principale: conjugarea cu glucuronida; conjugarea cu sulfatul; și oxidarea prin calea enzimatică a citocromului P450. Principala izoenzimă a citocromului P450 implicată in vivo pare a fi CYP2E1.

Eliminarea:

Timpul de înjumătățire prin eliminare a paracetamolului este de aproximativ 1 până la 3,5 ore. Este cu aproximativ o oră mai lungă la pacienții cirofici. Paracetamolul este eliminat din organism sub formă de conjugate glucuronide (45-60%) și sulfat (25-35%), tioli (5-10%) sub formă de metaboliți de cisteină și mercapturat și catecoli (3-6%) care sunt excretați în urină.

Clearance-ul renal al paracetamolului neschimbat este de aproximativ 3,5% din doză.

Există unele dovezi care sugerează că timpul de înjumătățire seric este crescut și absorbția paracetamolului este scăzută la subiecții fragili, imobili, vârstnici, în comparație cu subiecții mobili și vârstnici. Cu toate acestea, semnificația clinică a acestor diferențe nu este clară. Diferențele de parametri farmacocinetici observați între subiecții tineri în formă și cei vârstnici în formă nu se consideră a avea o semnificație clinică.

Linearitatea/nelinearitatea: biodisponibilitatea orală la adulți pare să depindă de cantitatea de paracetamol administrată, crescând de la 63% după o doză de 500 mg, la aproape 90% după 1 sau 2 g.

Relația PKPD (farmacocinetică și farmacodinamică): efectele apar după 30 de minute și durează între 4 și 6 ore.

Pseudoefedrina:

Absorbția: pseudoefedrina este absorbită rapid și complet din tractul gastrointestinal după administrarea orală. Biodisponibilitatea orală a pseudoefedrinei este ridicată, determinată de colectarea în urină mai mare de 96% din dozele administrate. Atunci când pseudoefedrina este administrată după o masă bogată în grăsimi, rata de absorbție este diminuată, ceea ce determină o întârziere de aproximativ o oră în atingerea concentrațiilor maxime. Alimentele nu influențează rata sau gradul de absorbție a pseudoefedrinei din diferite formulări cu eliberare prelungită. În urma administrării orale a unui singur comprimat de 30 mg, o concentrație plasmatică maximă medie de 104 ± 19 ng/mL este atinsă în $1,46 \pm 0,55$ ore. În urma administrării orale a unei doze unice de 60 mg sub formă de comprimate, se ating concentrații plasmatiche maxime medii de 180 ± 30 și 232 ± 30 ng/mL la $1,94 \pm 0,86$ și, respectiv, $1,96 \pm 0,62$ ore.

Distribuția: volumul aparent de distribuție pentru pseudoefedrină variază între 2,3 și 3,3 L/kg. Până la 0,7% dintr-o singură doză de 60 mg de pseudoefedrină se distribuie în laptele matern în decurs de 24 de ore. Concentrațiile de pseudoefedrină din lapte sunt de 2 până la 3 ori mai mari decât cele din plasmă. Acest profil de concentrație a medicamentului din lapte/plasmă sugerează legare scăzută de proteine, deși nu există date referitoare la legarea proteinelor plasmatiche la om. Datele dintr-un studiu efectuat pe mame care alăptează și care iau 60 mg de pseudoefedrină la fiecare 6 ore sugerează că de la 2,2 până la 6,7% din doza maximă zilnică (240 mg) pot fi transmise la sugar de la o mamă care alăptează.

Metabolizarea:

La adulți, doar o fracțiune minoră de pseudoefedrină este metabolizată în ficat. Aproximativ 1% până la 6,2% dintr-o doză suferă N-demetilarea în metabolit, norpseudoefedrina, care este excretat în urină.

Eliminarea:

Pseudoefedrina este eliminată în principal prin excreție renală ca medicament neschimbat. Cea mai mare parte a unei doze orale (43% până la 96%) este excretată neschimbată în urină în decurs de 24 de ore. La adulți, timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) atât pentru pseudoefedrina cu eliberare imediată, cât și pentru cea cu eliberare prelungită variază între 5,5 și 7,0 ore. Eliminarea urinară este accelerată și timpul de înjumătățire scade, în urma acidificării urinei. În schimb, pe măsură ce pH-ul urinei crește, eliminarea urinară este redusă și timpul de înjumătățire este crescut.

Linearitatea/nelinearitatea: după administrarea orală a unui singur comprimat de 30 mg, o concentrație plasmatică maximă medie de 104 ± 19 ng/ml este atinsă în $1,46 \pm 0,55$ ore. După administrarea orală a unei doze unice de 60 mg sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatiche maxime de 180 ± 30 și 232 ± 30 ng/ml sunt atinse la $1,94 \pm 0,86$ și, respectiv, $1,96 \pm 0,62$ ore, în două studii separate.

Relația PKPD (farmacocinetică și farmacodinamică): simptomele de congestie se îmbunătățesc semnificativ după o singură doză orală de pseudoefedrină (capsulă de 60 mg) comparativ cu placebo la 60, 90, 120 și 150 de minute de la administrare.

Clorhidratul de difenhidramină:

Absorbția: difenhidramina este bine absorbită din tractul gastrointestinal. Valorile maxime ale serului sunt atinse între 2 - 2,5 ore de la o doză orală. După administrarea unor doze orale multiple de 50 mg de difenhidramină de patru ori pe parcursul fiecărei zile la patru subiecți, concentrațiile plasmatiche minime de difenhidramină la starea de echilibru în a treia zi au variat între 57-150 ng/ml.

Distribuția:

Difenhidramina este distribuită pe scară largă în tot corpul, inclusiv în sistemul nervos central. Difenhidramina este puternic legată de proteine, cu concentrații de medicament liber de $24,0 \pm 1,9\%$ și $14,8 \pm 1,5\%$ măsurate în plasma asiatică și caucaziană. La adulții cu afecțiuni hepatice, legarea la proteine este mai scăzută, deși volumul de distribuție este comparabil cu cel al adulților sănătoși.

Metabolizarea:

Difenhidramina este supusă metabolismului de primă trecere cu o biodisponibilitate absolută de $72\% \pm 8\%$. Este metabolizată extensiv în ficat prin demetilare la N-demetil difenhidramină (DMDP), datele de farmacocinetică clinică sugerează că difenhidramină poate fi un inhibitor al CYP2D6 fără a fi metabolizată extensiv de această izozimă a citocromului P450.

Eliminarea: pentru difenhidramină, în timpul studiilor în care s-a prelevat sânge după 24 până la 72 de ore, au fost raportate înjumătățiri în timpul dezintegrării beta medii de la 8,5 și 11,5 ore la adulți. Timpul de înjumătățire este crescut la $13,6 \pm 4,2$ ore la vârstnici și la $15,2 \pm 1,5$ h la adulții cu ciroză hepatică. Sunt excretate în urină cantități reduse de medicament nemodificat.

La adulții vârstnici rata medie a clearance-ului a fost $11,7 \pm 3,1$ ml/min/kg, în timp ce la adulții tineri aceasta este $23,3 \pm 9,4$ ml, la copii fiind $49,2 \pm 22,8$ ml/min/kg.

Liniaritatea/nelinearitatea: nu este cazul.

Relația PKPD (farmacocinetică și farmacodinamică): se consideră că proprietatea antitusivă a difenhidraminei implică un mecanism central care, la rândul lui, implică centrul tusei medulare.

Cu toate acestea, debutul activității antitusive semnificative din punctul de vedere statistic care apare cel târziu la 15 minute după ingestia de difenhidramină sugerează că un mecanism periferic de acțiune poate contribui, de asemenea, la eficacitatea difenhidraminei. Durata activității este cuprinsă între 4 - 8 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice pentru fiecare component nu relevă niciun pericol special pentru oameni, pe baza studiilor disponibile privind toxicitatea la doze repetate și genotoxicitatea. Nu sunt disponibile date privind utilizarea paracetamolului, pseudoefedrinei și difenhidraminei în combinație.

În studiile electrofiziologice, difenhidramina a blocat canalul de potasiu cu redresor întârziat rapid și a crescut durata potențialului de acțiune. Difenhidramina poate avea potențialul de a declanșa aritmii în prezența unor factori contributivi suplimentari (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.9).

Nu există studii cunoscute de carcinogenitate la animale pentru pseudoefedrină.

Toxicitate asupra reproducerii

Paracetamol

Nu sunt disponibile studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității pentru reproducere și dezvoltare.

Pseudoefedrină

Studiile de toxicitate asupra reproducerii la șoareci și șobolani cu clorhidrat de pseudoefedrină (15 mg/kg) nu au evidențiat niciun indiciu de toxicitate maternă sau fetală sau teratogenitate. La o doză toxică pentru mamă, clorhidratul de pseudoefedrină a indus fetotoxicitate (greutate redusă a fătului și osificare întârziată) la șobolani.

Difenhidramina

Au fost observate efecte embriotoxice la iepuri și șoareci pentru doze zilnice mai mari de 15 - 50 mg/kg greutate corporală; cu toate acestea, nu au existat dovezi de efecte teratogene.

Fertilitate

Paracetamol

Dozele la care se observă efecte asupra fertilității sunt mult mai mari decât dozele recomandate la om.

Difenhidramina

Nu există informații suficiente pentru a determina dacă clorhidratul de difenhidramină are potențialul de a afecta fertilitatea la animale. Nu a fost stabilit un risc pentru reproducere la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fiecare comprimat de culoare albă (de Zi) conține:

Amidon pregelatinizat de porumb
Povidonă K30
Crospovidonă
Acid stearic
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Fiecare comprimat de culoare albastră (Olygrip Noapte) conține:

Nucleu

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Amidon glicolat de sodiu
Hidroxipropil celuloză
Amidon pregelatinizat de porumb
Croscarmeloză sodică
Acid stearic (pudră)
Stearat de magneziu

Film

Opadry blue 02H205000 (albastru)
Conținând:
Hidroxipropil celuloză
Indigotina lac de aluminiu (E132)
Dioxid de titan (E171)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj:

O cutie cu 16 comprimate, care conține 12 comprimate de „ZI” de culoare albă, ovale, în ambalaj de tip blister PVC/PVdC/fole de aluminiu și 4 comprimate de culoare albastră, rotunde, de „NOAPTE” în ambalaj de tip blister PVC/PVdC/fole de aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Nu există cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Offices 5-7, Block 5, High Street,
Tallaght, Dublin 24, D24YK8N
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13392/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024