

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olygrip Zi 500 mg/60 mg comprimate

Olygrip Noapte 500 mg/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 noapte) conține

Paracetamol 500 mg

Clorhidrat de difenhidramină 25 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi 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; marcajul „A7C” este gravat de o parte și de alta a liniei mediane. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Comprimatul de noapte

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

Olygrip Zi și Olygrip Noapte este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt al congestiei nazale și a sinusurilor, asociate cu simptome de răceală și gripă, cum ar fi dureri, cefalee și/sau febră doar în prezența simptomelor vespérale, care provoacă dificultăți la adormire.

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

4.2 Doze 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 interval de 4-6 ore în timpul zilei (un comprimat dimineața, unul la prânz și unul după-amiaza). A nu se utiliza 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.

A nu se utiliza 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 (vezi 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 cu vârsta sub 15 ani.

Vârstnici

Experiența a indicat că doza uzuală utilizată la adulți este, de obicei, adecvată. Cu toate acestea, la subiecții cu debilități, imobilizați, vârstnici sau la pacienții vârstnici cu insuficiență renală sau hepatică, poate fi adecvată o reducere a dozei 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 dintre administrarea dozelor 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 (vezi pct. 4.4).

Atunci când se administrează paracetamol pacienților cu insuficiență renală, se recomandă, 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 interval de 6 ore
<10 ml/minut	500 mg la interval de 8 ore

4.3 Contraindicații

Olygrip Zi și Olygrip Noapte este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la paracetamol, pseudoefedrină, difenhidramină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Utilizare concomitentă a altor decongestionante simpatomimetice, beta-blocante sau inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau la mai puțin de 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO (vezi 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
- Boală renală acută sau cronică severă/insuficiență renală
- 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 (vezi pct. 4.2):

- Insuficiență hepatică
- Alcoolism cronic
- Insuficiență renală ($\text{RFG} \leq 50 \text{ ml/minut}$)
- 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 letale, 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 ($<50 \text{ Kg}$), 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 caz de afecțiuni care pot predispute 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 cu paracetamol: Administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată (supradozaj) poate duce la afecțiuni 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 se observă niciun semn sau simptom.

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

Se recomandă prudență atunci când se utilizează medicamentul 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 subiecții cu boală hepatică alcoolică non-cirotică.

Pacienții cu boală hepatică trebuie să se adreseze unui medic înainte de utilizare.

Avertisment privind alcoolul: Consumatorii cronici de alcool trebuie discutate cu 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 apar febră cu valori mari sau semne de infecție secundară sau dacă simptomele persistă mai mult de 3 zile, trebuie solicitat consultul unui medic.

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

Au fost raportate foarte rar la pacienții tratați cu paracetamol reacții cutanate grave, cum ar fi pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Pacienții trebuie informați despre semnele reacțiilor grave la nivelul 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 cutanate severe, 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 la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților 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 optică ischemică

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, antidepresive triciclice sau alte simpatomimetice (cum ar fi medicamentele pentru suprimarea poftei de mâncare și psihostimulatoare 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 fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) și sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă (SVCR) asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină (vezi pct. 4.8). Riscul este crescut la pacienții cu hipertensiune arterială severă sau necontrolată sau cu boală renală acută sau cronică severă/insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu pseudoefedrină trebuie întrerupt și trebuie solicitată imediat asistență medicală dacă apar următoarele simptome: cefalee severă cu debut brusc sau cefalee tip cluster, greață, vărsături,

confuzie, convulsii și/sau tulburări de vedere. Majoritatea cazurilor raportate de SEPR și SVCR s-au remis după întreruperea tratamentului și inițierea tratamentului adecvat.

Acest medicament este contraindicat pentru utilizare la pacienții cu afecțiuni tiroidiene, diabet, glaucom și insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

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 determinând hiperpirexie, tremor și convulsii epileptiforme. Este nevoie de precauție atunci când este utilizat la pacienții cu epilepsie.

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

- Halucinații
- Neliniște
- Tulburări de somn

A se utiliza cu precauție în bolile vasculare ocluzive.

Pseudoefedrina poate determina rezultate pozitive la anumite teste antidoping.

Riscuri de abuz

Pseudoefedrina prezintă risc de abuz. Dozele crescute pot cauza în ultimă instanță toxicitate.

Utilizarea continuă poate duce la toleranță, ceea ce crește riscul de supradozaj. Doza maximă recomandată și durata tratamentului nu trebuie depășite (vezi pct. 4.2).

Difenhidramina poate intensifica efectele sedative ale deprimantelor sistemului nervos central care includ alcoolul, sedativele și tranchilizantele. În timpul tratamentului cu acest medicament, se va evita consumul de băuturi alcoolice și pacientul trebuie să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății înainte de a utiliza deprimante ale sistemului nervos central (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu următoarele afecțiuni trebuie sfătuiți să se adreseze unui 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 poate duce la supradozaj și, prin urmare, trebuie evitată.

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

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

Nu trebuie depășită doza menționată.

Trebuie evitată utilizarea la pacienții cu sindrom de interval Q-T prelungit congenital.

De asemenea, trebuie evitată utilizarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul Q-T sau care induc hipopotasemie (vezi, 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 pacientul se simte bine. Pacientul trebuie să citească cu atenție prospectul anexat (informațiile de pe ambalaj).

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

A nu se administra în același timp cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Nu se utilizează împreună cu niciun alt medicament care conține difenhidramină, chiar și cu unul cu administrare cutanată.

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 metabolizarea aminelor simpatomimetice și cresc cantitatea de noradalină eliberată la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice, 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 tratați cu inhibitori de monoamină sau la mai puțin de 14 zile de la oprirea tratamentului, deoarece există un risc crescut de criză hipertensivă (vezi 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, rezerpina, debrizochina, blocantele neuronale adrenergice și beta blocantele.

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, determinând tahicardie, xerostomie, tulburări gastrointestinale, de exemplu, colici, retenție urinară și cefalee.

Medicamente anestezice: utilizarea concomitentă 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 în caz de supradozaj 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 cărui înjumătățire plasmatică poate fi prelungită.

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

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

Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor derivați cumarinici poate fi crescut în cazul utilizării regulate, prelungete a paracetamolului, ceea ce 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)

Difenhidramină

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) (vezi, 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 gravide.

Olygrip Zi și Olygrip Noapte 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 necesar din punct de vedere 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 recomandate, paracetamolul traversează placenta în circulația fetală în primele 30 de minute de la ingestie și este metabolizat eficient de către făt prin sulfoconjugare.

Pseudoefedrină

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea clorhidratului de pseudoefedrină scade fluxul sanguin uterin matern, dar datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii.

Difenhidramină

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate cu difenhidramină la femeile gravide. Pe baza studiilor efectuate la animale, nu se așteaptă ca difenhidramina să crească riscul de malformații congenitale (vezi 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 cu efect sedativ în al treilea trimestru poate duce la reacții adverse la nou-născut.

Alăptarea

Paracetamol

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

Pseudoefedrină

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate cu pseudoefedrină 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 plasmatică la om. Datele dintr-un studiu efectuat la mame care alăptează și tratate cu 60 mg de pseudoefedrină la interval de 6 ore sugerează că un procent de la 2,2 până la 6,7% din doza maximă zilnică (240 mg) poate fi transmis la sugar de către o mamă care alăptează.

Difenhidramină

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate cu difenhidramină la femeile care alăptează. Difenhidramina traversează placenta și este excretată în laptele matern, dar nu sunt raportate valorile. Deși în cazul utilizării de doze terapeutice valorile nu sunt considerate suficient de mari 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 pacientul este afectat, nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Nu sunt disponibile studii placebo controlate care să prezinte date suficiente referitoare la reacțiile adverse la combinația de difenhidramină, paracetamol și pseudoefedrină. Următoarele reacții adverse au fost raportate la $\geq 1\%$ dintre subiecți în studiile randomizate, placebo controlate, efectuate cu difenhidramină ca unică substanță activă, pseudoefedrină ca ca unică substanță activă, difenhidramină/paracetamol sau paracetamol/pseudoefedrină și sunt incluse ca reacții adverse în informațiile de siguranță respective ale acestora: amețeli, somnolență, xerostomie, greață, astenie, insomnie și nervozitate.

Date după punerea 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 $\geq 1/1000$ 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 diagnostice	Tensiune arterială crescută; valori serice crescute ale transaminazelor †	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	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†, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (vezi pct. 4.4), sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă (SVCR) (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Vedere încetșată, neuropatie optică ischemică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	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 la nivelul 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, erupție pruriginoasă, urticarie, angiodem, reacții cutanate grave, inclusiv pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), erupție indusă de medicament	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară, disurie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	În urma utilizării paracetamolului, au fost raportate tulburări hematologice, discrazii sanguine, cum ar fi trombocitopenie și agranulocitoză, dar nu au fost neapărat asociate cauzal cu medicamentul	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	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 decongestie nazală, care includ pseudoefedrină.

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

†Creșterea ușoară a valorilor serice ale transaminazelor poate apărea la unii pacienți care iau dozele de paracetamol recomandate; aceste creșteri nu sunt însoțite de insuficiență hepatică și dispar de obicei odată cu terapia continuă sau întreruperea administrării 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:

Agencia 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.

Paracetamol

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

Supradozajul cu paracetamol poate duce la afecțiuni 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 valori serice crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei, precum și valori crescute de protrombină, care pot apărea la 12 până la 48 de ore de la administrare.

Afecțiunile 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 afecțiuni hepatice cauzate de toxicitatea paracetamolului:

Factorii de risc includ:

- Pacienți cu boală hepatică.
- Pacienți vârstnici.
- Copii de vârste mici.
- Pacienți cărora li se administrează tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc enzimele hepatice.
- Pacienți care consumă regulat etanol, în cantități mai mari decât cele recomandate.
- Pacienți cu carență de glutatation, de exemplu cu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, inanție, 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.

Dovezile clinice și de laborator ale toxicității hepatice pot să nu apară 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 ale bilirubinemiei, enzimelor hepatice, INR-

uli, timpului de protrombină, fosfatului și lactatului sanguin. Aceste efecte clinice asociate cu supradozajul cu paracetamol sunt de așteptat, incluzând evenimente 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: $> 7,5$ g în 8 ore) sunt de așteptat și pot fi fatale.

Sechelele preconizate ale insuficienței hepatice acute asociate supradozajului cu paracetamol:

Aparate, sisteme, organe (ASO)	Reacție adversă
Infecții și infestări	Infecție bacteriană Infecție fungică Septicemie
Tulburări hematologice și limfatice	Coagulopatie Coagulare intravasculară diseminată Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie Hipofosfatemie Acidoză lactică Acidoză metabolică
Tulburări ale sistemului nervos	Edem cerebral Comă (în caz de supradozaj masiv cu paracetamol sau supradozaj cu multiple 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 ale căilor urinare	Insuficiență renală acută*
Tulburări generale și la nivelul 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 hematologice 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 caz de supradozaj cu paracetamol.

Indicații terapeutice

Transfer imediat la spital.

Prelevarea de sânge pentru a determina concentrația inițială plasmatică de paracetamol. În cazul unui supradozaj acut, 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 s-a produs 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.

Pseudoefedrină

Simptome

Supradozajul poate duce la:

Tulburări metabolice și de nutriție: hiperglicemie, hipopotasemie.

Tulburări psihice: stimulare a 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 ale căilor urinare: insuficiență renală acută, dificultăți de micțiune.

Indicații terapeutice

Trebuie luate măsuri pentru menținerea și susținerea permeabilității căilor respiratorii și pentru 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.

Difenhidramină

Simptome ușoare până la moderate - somnolența, sindromul anticolinergic (midriază, bufeuri, febră, xerostomie, retenție urinară, scădere a 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 arterială, complex QRS lărgit 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 ciclooxygenazei. Există unele dovezi că este un inhibitor mai eficient al ciclooxygenazei centrale, mai degrabă decât al ciclooxygenazei periferice. Paracetamolul are doar proprietăți antiinflamatoare reduse.

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, pseudoefedrina deplasând noradrenalina din veziculele de stocare din neuronii presinaptici. Noradrenalină 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 mucoasei nazale, precum și la scăderea producerii 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 inducerea 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 dozele uzuale 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 administrată oral de 50 mg a fost asociată cu concentrații plasmatiche 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, la nivelul centrului 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

Paracetamol

Absorbție:

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 atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de paracetamol este întârziată atunci când se administrează cu alimente, gradul de absorbție nu este afectat. Paracetamolul poate fi administrat independent de orele de masă.

Distributie:

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 1 l/kg la copii și adulți. Un procent relativ redus (10% până la 25%) din paracetamol este legat de proteinele plasmatice.

Metabolizare:

Paracetamolul este metabolizat în primul rând în ficat și implică trei căi principale: glucuronoconjugarea, sulfoconjugarea și oxidarea prin calea enzimatică a citocromului P450. Principala izoenzimă a citocromului P450 implicată *in vivo* pare a fi CYP2E1.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire prin eliminare al paracetamolului este de aproximativ 1 până la 3,5 ore. Este cu aproximativ o oră mai lung la pacienții cu ciroză. Paracetamolul este eliminat din organism sub formă de glucuronoconjugat (45-60%) și sulfoconjugat (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 nemodificat 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 cu debilități, imobilizați, 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 sănătoși și cei vârstnici sănătoși nu se consideră a avea o semnificație clinică.

Liniaritatea/Non-liniaritate:

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

Pseudoefedrină:

Absorbție:

Pseudoefedrina este absorbită rapid și complet din tractul gastrointestinal după administrarea orală. Biodisponibilitatea orală a pseudoefedrinei este mare, determinată prin regăsirea în urină a unui procent 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 plasmatice maxime. Alimentele nu influențează rata sau gradul de absorbție a pseudoefedrinei din diferite forme farmaceutice cu eliberare prelungită. În urma administrării orale a unui singur comprimat de 30 mg, o concentrație plasmatică maximă medie de $104 \pm 19 \text{ ng/ml}$ 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 plasmatice maxime medii de 180 ± 30 și 232 ± 30 ng/ml la $1,94 \pm 0,86$ și, respectiv, $1,96 \pm 0,62$ ore.

Distribuție:

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 plasmatice la om. Datele dintr-un studiu efectuat la mame care alăptează și tratate cu 60 mg de pseudoefedrină la interval de 6 ore sugerează că un procent de la 2,2 până la 6,7% din doza maximă zilnică (240 mg) poate fi transmis la sugar de către o mamă care alăptează.

Metabolizare:

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

Eliminare:

Pseudoefedrina este eliminată în principal prin excreție renală, ca medicament nemodificat. Cea mai mare parte a unei doze administrate oral (43% până la 96%) este excretată nemodificată 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 plasmatică scade, în urma acidificării urinei. În schimb, pe măsură ce pH-ul urinei crește, eliminarea urinară este redusă și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit.

Liniaritate/Non-liniaritate : 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 plasmatice 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 FC FD (farmacocinetică și farmacodinamică): la 60, 90, 120 și 150 de minute de la administrare, simptomele de congestie se îmbunătățesc semnificativ după o singură doză de pseudoefedrină administrată oral (capsulă de 60 mg), comparativ cu placebo.

Clorhidrat de difenhidramină:

Absorbție:

Difenhidramina este bine absorbită din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse între 2 - 2,5 ore după o doză administrată oral. După administrarea orală de doze repetate de 50 mg de difenhidramină, de patru ori pe parcursul fiecărei zile, la patru subiecți, concentrațiile plasmatice minime de difenhidramină la starea de echilibru în a treia zi au variat între 57-150 ng/ml.

Distribuție:

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 plasmă la subiecții asiatici și caucazieni. La adulții cu afecțiuni hepatice, legarea de proteine este mai scăzută, deși volumul de distribuție este comparabil cu cel al adulților sănătoși.

Metabolizare:

Difenhidramina este metabolizată la nivelul primului pasaj hepatic, 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.

Eliminare:

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 $15,2 \pm 1,5$ ore 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.

Liniaritate/Non-liniaritate: nu este cazul.

Relația FC FD (farmacocinetică și farmacodinamică):

Se consideră că proprietatea antitusivă a difenhidraminei implică un mecanism central care, la rândul lui, implică centrul medular al tusei.

Cu toate acestea, debutul activității antitusive semnificative din punct 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 componentă 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 funcției de reproducere

Paracetamol

Nu sunt disponibile studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Pseudoefedrină

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șoarece și șobolan 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 șobolan.

Difenhidramină

Au fost observate efecte embriotoxice la iepure și șoarece 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.

Difenhidramină

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 (de 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
Indigotină 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

Fără 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

16211/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2020
Data reînnoirii autorizației: Septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025