

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vicks AntiGrip Dzień i Noc,
500 mg + 60 mg, tabletki powlekane
500 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki na dzień (żółte):

Jedna tabletka zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 60 mg pseudoefedryny chlorowodorku (*Pseudoephedrini hydrochloridum*)

Tabletki na noc (niebieskie):

Jedna tabletka zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 25 mg difenhydraminy chlorowodorku (*Diphenhydramini hydrochloridum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki na dzień (żółte):

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (przybliżone wymiary: 9x18 mm).

Tabletki na noc (niebieskie):

Niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi ukośnie krawędziami (przybliżona średnica: 12 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vicks AntiGrip Dzień i Noc jest wskazany do krótkotrwałego, objawowego leczenia przekrwienia błony śluzowej nosa i zatok związanego z objawami przeziębienia i grypy, takimi jak bóle, ból głowy i(lub) gorączka, wyłącznie w połączeniu z bólem pojawiającym się w czasie pory snu i uniemożliwiającym zasypianie.

Vicks AntiGrip Dzień i Noc jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 15 lat i powyżej:

Zaleca się przyjmować cztery tabletki na dobę.

W ciągu dnia: niepowodująca senności tabletka na dzień (żółta). Jedna żółta tabletka co 4-6 godzin w ciągu dnia (nie więcej niż 3 żółte tabletki w ciągu dnia).

W ciągu nocy: tabletki na noc o właściwościach nasennych (niebieska). Jedna niebieska tabletki przed pójściem spać.

Każdą tabletkę można przyjmować wyłącznie w czasie dnia wskazanym na blistrze.
Nie należy przyjmować w ciągu dnia, niebieskich tabletek przeznaczonych na noc.

Leczenie nie powinno być kontynuowane przez dłużej niż 4 dni.

Jeżeli u młodzieży i dorosłych występuje konieczność przyjmowania tego produktu leczniczego w okresie dłuższym niż 4 doby, bądź jeżeli wystąpi nasilenie objawów, konieczne jest skonsultowanie się z lekarzem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produktu leczniczego nie powinny przyjmować osoby starsze z dezorientacją. Leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym mogą powodować dezorientację i paradoksalne pobudzenie u osób starszych. Doświadczenie wskazuje, że odpowiednia jest normalna dawka paracetamolu dla osób dorosłych. Jednak u osłabionych, pozbawionych ruchu osób w podeszłym wieku może być właściwe zmniejszenie dawki lub częstości podawania paracetamolu.

Dzieci w wieku poniżej 15 lat:

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby i brak wystarczających danych, aby zalecić odpowiednią dawkę. Produktu leczniczego Vicks AntiGrip Dzień i Noc nie należy stosować u tych pacjentów lub należy go stosować wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.3).

Maksymalna dobową dawką paracetamolu nie powinna przekraczać 2000 mg w następujących sytuacjach, chyba że inaczej zaleci lekarz:

- dorośli lub młodzież ważący mniej niż 50 kg;
- przewlekły alkoholizm;
- odwodnienie;
- przewlekłe niedożywienie.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości (bez rozgryzania) i popić odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Vicks AntiGrip Dzień i Noc jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na paracetamol, pseudoefedrynę, difenhidraminę lub na którykolwiek ze składników wymienionych w punkcie 6.1;
- w wieku poniżej 15 lat;
- w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków sympatykomimetycznych zmniejszających przekrwienie błony śluzowej lub leków blokujących receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub w okresie 14 dni od zakończenia leczenia MAOI (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie MAOI może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego lub przełom nadciśnieniowy;
- z chorobami układu krążenia, w tym z chorobą niedokrwienną serca;

- z udarem krwotocznym w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko udaru krwotocznego z powodu alfa-mimetycznej aktywności leku powodującej zwężenie naczyń krwionośnych. Do czynników ryzyka należy jednocześnie stosowanie z lekami zwężającymi naczynia krwionośne (np. bromokryptyna, pergolid, lizuryd, kabergolina, ergotamina, dihydroergotamina) lub innymi lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa, podawanymi doustnie lub donosowo (np. fenylopropanolamina, fenylefryna, efedryna);
- z tachyarytmią;
- z cukrzycą;
- z guzem chromochłonnym;
- z nadczynnością tarczycy;
- z jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- z ciężką niewydolnością wątroby;
- z rozrostem gruczołu krokowego i(lub) zaburzeniami czynnościowymi pęcherza moczowego;
- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym;
- z ciężką ostrą lub przewlekłą chorobą nerek i(lub) niewydolnością nerek;
- w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy jest zalecany w przypadku wystąpienia objawów (ból i(lub) gorączka, uczucie zatkania nosa). Należy go stosować tylko przez kilka dni. Pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 4 dni lub nasilają się.

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

- okluzyjną chorobą naczyniową (np. objaw Raynauda);
- psychozą;
- przewlekłym kaszlem, astmą lub rozedmą płuc.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania paracetamolu:

Paracetamol w następujących okolicznościach należy podawać tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.2 w stosownych przypadkach):

- zaburzenia czynności wątroby;
- przewlekły alkoholizm;
- zaburzenia czynności nerek;
- zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczka);
- jednocześnie leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na czynność wątroby;
- niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej;
- niedokrwistość hemolityczna;
- niedobór glutationu;
- odwodnienie;
- przewlekłe niedożywienie;
- masa ciała poniżej 50 kg;
- osoby w podeszłym wieku.

Pacjenci nie powinni jednocześnie przyjmować innych produktów zawierających paracetamol ze względu na ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby w przypadku przedawkowania.

Po długotrwałym, w wysokich dawkach, niewłaściwym stosowaniu leków przeciwbólowych mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć większymi dawkami leków przeciwbólowych.

Ogólnie, zwyczajowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, w szczególności połączenie kilku substancji przeciwbólowych, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek z ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek.

Nagłe przerwanie leczenia po długotrwałym, w wysokich dawkach, niewłaściwym stosowaniu leków przeciwbólowych może powodować bóle głowy, zmęczenie, ból mięśni, nerwowość i objawy wegetatywne.

Te objawy odstawienia ustępują w ciągu kilku dni. Do tego czasu należy unikać dalszego przyjmowania leków przeciwbólowych i nie należy ponownie rozpoczynać ich przyjmowania bez porady lekarskiej. Podczas przyjmowania tego leku należy unikać spożywania napojów alkoholowych. Paracetamol należy stosować ostrożnie u pacjentów uzależnionych od alkoholu (patrz punkt 4.5). Zagrożenie przedawkowaniem jest większe w przypadku osób z alkoholową chorobą wątroby bez marskości wątroby.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem, lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które również wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, niektóre antybiotyki, leki przeciwmalaryczne, neuroleptyki) lub powodują hipokaliemię (patrz również punkty 4.5, 4.9 i 5.3).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania difenhydraminy chlorowodorku:

Należy unikać stosowania z innymi produktami przeciwhistaminowymi, w tym z miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi oraz z lekami na kaszel i przeziębienie zawierającymi przeciwhistaminowe leki uspokajające.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pseudoefedryny chlorowodorku:

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i ogólne działanie

Należy poinformować pacjentów, że należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia wysokiego ciśnienia krwi, tachykardii, kołatania serca lub arytmii serca, nudności lub innych objawów neurologicznych (np. bólu głowy lub nasilenia bólu głowy).

Należy zachować ostrożność w przypadku następujących grup pacjentów:

- Pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi;
- Pacjenci przyjmujący glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.5);
- Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku skurczu oskrzeli.

Wpływ na układ pokarmowy i moczowo-płciowy

Zaleca się ostrożność u pacjentów z wrzodem trawiennym, zwężeniem odźwiernika i dwunastnicy oraz zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

Aminy sympatykomimetyczne mogą wywołać pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego z drgawkami lub zapaścią sercowo-naczyniową przy jednoczesnym spadku ciśnienia krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy są również leczeni innymi lekami sympatykomimetycznymi (patrz punkt 4.5).

Należą do nich:

- Leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej;
- Leki anorektyczne (hamujące łaknienie) lub psychostymulujące amfetaminopochodne;
- Leki przeciwnadciśnieniowe (leki hipotensyjne);
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inne leki przeciwhistaminowe.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z migreną, którzy są aktualnie leczeni alkaloidami ergotaminowymi o działaniu zwężającym naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego

Zgłaszano przypadki niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego po zastosowaniu pseudoefedryny. W przypadku nagłej utraty wzroku lub pogorszenia ostrości widzenia, np. w postaci mroczków, należy przerwać stosowanie pseudoefedryny.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) i zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (ang. reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)

Zgłaszano przypadki PRES i RCVS podczas stosowania produktów zawierających pseudoefedrynę (patrz punkt 4.8). Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z ciężkim lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub z ciężką ostrą lub przewlekłą chorobą nerek i(lub) niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Należy przerwać stosowanie pseudoefedryny i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: nagły, silny ból głowy lub piorunujący ból głowy, nudności, wymioty, splątanie, drgawki i(lub) zaburzenia widzenia. Większość zgłoszonych przypadków PRES i RCVS ustąpiła po przerwaniu leczenia i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Ryzyko nadużywania

Pseudoefedryna wiąże się z ryzykiem nadużywania. Zwiększone dawki mogą ostatecznie prowadzić do toksyczności. Ciągłe stosowanie może prowadzić do tolerancji, co zwiększa ryzyko przedawkowania. Po szybkim odstawieniu tego produktu leczniczego może wystąpić depresja.

Wpływ na testy antydopingowe

Sportowcy powinni być poinformowani, że leczenie pseudoefedryną może prowadzić do pozytywnych wyników testów antydopingowych.

Ciężkie reakcje skórne

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

Leczenie pseudoefedryną należy przerwać co najmniej 48 godzin przed wykonaniem testów skórnych, ponieważ w przeciwnym razie leki przeciwhistaminowe mogą zapobiec lub osłabić dodatnie reakcje na test skórny.

Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania pseudoefedryny odnotowano kilka przypadków niedokrwiennego zapalenia jelita grubego. Jeśli u pacjenta wystąpi nagły ból brzucha, krwawienie z odbytu lub inne objawy świadczące o rozwoju niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, należy odstawić pseudoefedrynę, a pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Pacjenci nie powinni jednocześnie przyjmować innych produktów zawierających substancje sympatykomimetyczne, w tym innych produktów zmniejszających przekrwienie nosa lub oczu.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwi na działanie pseudoefedryny na ośrodkowy układ nerwowy.

W przypadku zabiegu chirurgicznego zaleca się przerwanie leczenia na kilka dni przed zabiegiem. Ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego wzrasta w przypadku stosowania halogenowanych środków znieczulających (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę powlekaną, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol:

Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych kumaryn może być nasilone przez długotrwałe regularne stosowanie paracetamolu, co może skutkować zwiększonym ryzykiem krwawienia. Okazjonalne stosowanie paracetamolu nie ma znaczącego wpływu. Jednoczesne stosowanie produktów przyspieszających opróżnianie żołądka, np. metoklopramidu lub domperydonu, może zwiększać szybkość wchłaniania paracetamolu, natomiast jednoczesne stosowanie produktów spowalniających opróżnianie żołądka prowadzi do opóźnionego wchłaniania paracetamolu.

Paracetamol może wydłużyć okres półtrwania chloramfenikolu. Jednak chloramfenikol można stosować jednocześnie miejscowo w leczeniu infekcji oczu.

Leki indukujące enzymy, takie jak fenytoina, fenobarbital, karbamazepina i ryfampicyna, oraz izoniazyd stosowany w leczeniu gruźlicy, mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby.

Paracetamol może zmniejszać biodostępność lamotryginy, z możliwym zmniejszeniem jej działania, z powodu możliwej indukcji jej metabolizmu w wątrobie.

Kolestyramina może zmniejszać wchłanianie paracetamolu. Kolestyraminy nie należy podawać w ciągu godziny od przyjęcia paracetamolu. Węgiel aktywowany również zmniejsza wchłanianie paracetamolu.

Regularne stosowanie paracetamolu jednocześnie z zydowudyną może powodować neutropenię i zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby.

Probenecyd stosowany w leczeniu dna moczanowej zmniejsza klirens paracetamolu, dlatego dawka paracetamolu może być zmniejszona w przypadku równoczesnego leczenia.

Hepatotoksyczność paracetamolu może być nasiloną przez nadmierne spożycie alkoholu (patrz punkt 4.4). Paracetamol może wpływać na wyniki testów na obecność kwasu moczowego z zastosowaniem fosfowolframanu i badania poziomu glukozy we krwi.

Salicylany i(lub) kwas acetylosalicylowy mogą przedłużyć okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Odnotowano interakcje farmakologiczne obejmujące paracetamol z wieloma innymi lekami. Uważa się, że mają one mało prawdopodobne znaczenie kliniczne przy krótkotrwałym stosowaniu w ramach zalecanego schematu dawkowania.

Pseudoefedryna:

Pseudoefedryna może nasilać działanie inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI) i może indukować interakcje powiązane z nadciśnieniem. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów obecnie przyjmujących MAOI lub przyjmujących je w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie pseudoefedryny z innymi lekami sympatykomimetycznymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i adrenomimetykami, takimi jak leki zmniejszające przekrwienie, leki hamujące apetyt i psychostymulanty amfetaminopochodne, może zwiększać ryzyko działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy, w tym wzrostu ciśnienia krwi.

Ze względu na ryzyko zwężenia naczyń i wzrostu ciśnienia krwi, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z następującymi substancjami (patrz punkt 4.3):

- Bromokryptyna, kabergolina, lizuryd i pergolid;
- Dihydroergotamina, ergotamina i metylergometryna (dopaminergiczne leki zwężające naczynia krwionośne).

Inne leki zwężające naczynia krwionośne, stosowane doustnie lub donosowo jako leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (np. fenylopropanolamina, fenylefryna, efedryna), nie powinny być stosowane w połączeniu z innymi lekami o takim działaniu, ze względu na ryzyko zwężenia naczyń krwionośnych (patrz punkt 4.3).

Pseudoefedryna może zmniejszać skuteczność beta-blokerów (patrz punkt 4.3) i innych leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak tosyłan bretylium, betanidyna, guanetydyna, mekamylnanina, rezerpina, debryzochina, metyldopa, alfa-blokery i alkaloidy ciemieżycy. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jednoczesne stosowanie pseudoefedryny z glikozydami nasercowymi może zwiększać ryzyko wystąpienia nieregularnego bicia serca lub zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

Okłooperacyjne ostre nadciśnienie może wystąpić, jeśli halogenowane wziewne środki znieczulające są stosowane podczas leczenia pośrednimi substancjami sympatykomimetycznymi (patrz punkt 4.4). Dlatego leczenie należy przerwać, najlepiej 24 godziny przed znieczuleniem, jeśli planowany jest zabieg chirurgiczny.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu o działaniu zwężającym naczynia krwionośne (ergotamina lub metysergid) z pseudoefedryną może zwiększać ryzyko zatrucia sporyszem (ergotyzmu).

Leki zobojętniające kwas solny zwiększają szybkość wchłaniania pseudoefedryny, a kaolin ją zmniejsza.

Pseudoefedryna może nasilać działanie uspokajające leków przeciwhistaminowych, alkoholu i leków uspokajających.

Jednoczesne stosowanie z linezolidem może zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia.

Difenhydramina:

Difenhydramina może nasilać działanie uspokajające alkoholu i innych środków hamujących na OUN (np. środki uspokajające, leki nasenne, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwlękowe).

Inhibitory monoaminooksydazy mogą przedłużać i nasilać działanie antycholinergiczne difenhydraminy.

Ponieważ difenhydramina wykazuje pewną aktywność antycholinergiczną, może nasilać działanie niektórych leków antycholinergicznych (np. atropiny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

Difenhydramina jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. W związku z tym może istnieć możliwość interakcji z lekami, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6, takimi jak metoprolol i wenlafaksyna.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które również wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, niektóre antybiotyki, leki przeciwmalaryczne, neuroleptyki) lub powodują hipokaliemię (np. niektóre leki moczopędne) (patrz również punkt 4.4, 4.9 i 5.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Stosowanie Vicks AntiGrip Dzień i Noc w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Paracetamol: Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie powoduje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów i noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Pseudoefedryna: W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie pseudoefedryny zmniejsza przepływ krwi w macicy podczas ciąży. Możliwy związek z wytrzewieniem wrodzonym (*gastroschisis*), atrezią jelita cienkiego i mikrosomią połowiczną twarzy po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży.

Difenhydramina: Na podstawie badań na zwierzętach, difenhydramina prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Niemniej jednak, nie przeprowadzono odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Difenhydramina przenika przez łożysko. Stosowanie uspokajających leków przeciwhistaminowych podczas trzeciego trymestru ciąży może skutkować wystąpieniem działań niepożądanych u noworodka.

Karmienie piersią:

Ponieważ pseudoefedryna przenika do mleka matki, nie wolno stosować produktu leczniczego Vicks AntiGrip Dzień i Noc w okresie karmienia piersią. Pseudoefedryna przenika do mleka kobiecego i może wpływać na stan karmionego piersią niemowlęcia (drażliwość, nadmierna płaczliwość, zaburzenia snu). Oszacowano, że około 0,4 do 0,7% pojedynczej dawki 60 mg pseudoefedryny przyjmowanej przez karmiącą matkę zostanie wydalone do mleka kobiecego w ciągu 24 godzin.

Paracetamol przenika do mleka kobiet karmiących piersią w ilościach niemających znaczenia klinicznego. Dostępne opublikowane dane nie zawierają przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie przyjmowania paracetamolu. Badanie farmakokinetyczne paracetamolu u 12 matek karmiących piersią wykazało, że mniej niż 1% z 650 mg doustnej dawki paracetamolu pojawiło się w mleku matki. Podobne wyniki odnotowano w innych badaniach, dlatego przyjmowanie przez matki dawek terapeutycznych paracetamolu nie wydaje się stanowić zagrożenia dla niemowlęcia.

Difenhydramina jest wydzielana do mleka kobiecego, jednak nie ma doniesień określających stężenie leku. Mimo iż stężenie leku w mleku kobiecym po zastosowaniu dawek terapeutycznych prawdopodobnie nie jest na tyle wysokie, by wykazywać działanie wobec niemowlęcia, stosowanie difenhydraminy podczas karmienia piersią nie zaleca się. Noworodki i urodzone przedwcześnie niemowlęta wykazują zwiększoną wrażliwość na leki przeciwhistaminowe.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu paracetamolu, chlorowodorku pseudoefedryny i difenhydraminy chlorowodorku na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tabletka na noc zawiera difenhydraminę, która jest lekiem przeciwhistaminowym i będzie powodować senność lub sedację. Może również wywoływać zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia sprawności intelektualnej i psychoruchowej. Takie działanie może w istotny sposób zaburzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Tabletka na dzień zawiera pseudoefedrynę. Nawet przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami, lek ten może wpływać na zdolność reagowania w takim stopniu, że upośledza zdolność aktywnego uczestniczenia w ruchu

drogowym lub obsługi maszyn. Ponieważ w wyjątkowych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy lub omamy, każda osoba zamierzająca prowadzić pojazdy powinna wziąć tę możliwość pod uwagę.

4.8 Działania niepożądane

Paracetamol

Działania niepożądane na podstawie historycznych danych pochodzących z badań klinicznych występują rzadko i u małej grupy pacjentów poddanych działaniu leku. W związku z tym, przedstawiona poniżej tabela zawiera zdarzenia zgłoszone w długotrwałym okresie po wprowadzeniu leku do obrotu w dawkach leczniczych (zalecanych) i uważane za związane ze stosowaniem leku, uporządkowane według systemu narządów i układów oraz częstości występowania MedDRA. Ze względu na ograniczoną liczbę danych pochodzących z badań klinicznych, częstość wymienionych działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), jednak doświadczenie obejmujące okres po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje, że działania niepożądane paracetamolu są rzadkie (1/10000 do <1/1000) a poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko (<1/10000).

Układy i narządy	Częstość występowania/Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana: trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, leukopenia, neutropenia. Działania te nie muszą być związane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana: skurcz oskrzeli*
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana: dyskomfort w jamie brzusznej, biegunka, nudności i wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko: podczas leczenia paracetamolem rzadko (jak wskazano powyżej) występowała nadwrażliwość, w tym wysypka skórna i pokrzywka. Podczas leczenia paracetamolem raportowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

* Zgłaszano przypadki skurczu oskrzeli po przyjęciu paracetamolu, ale istnieje większe prawdopodobieństwo jego wystąpienia u astmatyków wrażliwych na aspirynę lub inne NLPZ.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka stosujących paracetamol obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową spowodowanej kwasicą piroglutaminową (patrz punkt 4.4). Kwasica piroglutaminowa może wystąpić u tych pacjentów w konsekwencji niskiego poziomu glutationu.

Pseudoefedryna

Układy i narządy	Częstość występowania/Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: nadwrażliwość (w tym duszność i obrzęk twarzy) Może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa z innymi lekami sympatykomimetycznymi.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: zmniejszenie apetytu Rzadko: wzmożone pragnienie, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana: niepokój, omamy, nerwowość, bezsenność, lęk, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, które może być związane z lękiem i objawami psychotycznymi, drgawkami lub zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Zapaść z towarzyszącym spadkiem ciśnienia krwi.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy Często: zawroty głowy Częstość nieznana: udar (bez znanych czynników ryzyka), drgawki, drżenie, Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4), Zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (RCVS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Niezbyt często: suchość oczu, niewyraźne widzenie Częstość nieznana: niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, rozszerzenie źrenic
Zaburzenia serca	Często: tachykardia Rzadko: kołatanie serca lub arytmia, dodatkowe skurcze nadkomorowe Częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego/niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana: duszność, zaostrzenie astmy lub reakcja nadwrażliwości ze skurczem oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana: suchość w jamie ustnej, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: wysypka skórna, świąd Częstość nieznana: rumień, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: glikozuria, dysuria, zatrzymanie moczu, szczególnie u pacjentów z rozrostem lub przerostem gruczołu krokowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana: zmęczenie, ból w okolicy klatki piersiowej

Difenhydramina

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, uważane za występujące bardzo często lub często, sklasyfikowane według narządów i układów MedDRA. Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu nie jest znana, ale reakcje te prawdopodobnie występują niezbyt często lub rzadko.

Układy i narządy	Częstość występowania/Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: zmęczenie
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, duszność i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana: dezorientacja*, paradoksalny stan pobudzenia * (np. zwiększona energia, niepokój ruchowy, nerwowość) * osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na wystąpienie dezorientacji i paradoksalnego stanu pobudzenia
Zaburzenia układu nerwowego	Często: ospałość, senność, zaburzenia uwagi, zaburzenia równowagi, zawroty głowy Częstość nieznana: drgawki, ból głowy, parestezje, dyskineza, zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	Częstość nieznana: niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Częstość nieznana: tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana: zwiększenie gęstości wydzieliny z oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: suchota w jamie ustnej Częstość nieznana: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Częstość nieznana: drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Paracetamol:

Prosimy o zapoznanie się z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia przedawkowania paracetamolu.

U dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat) po przyjęciu dawki 7,5 do 10 g paracetamolu może dojść do uszkodzenia wątroby. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle ulegające odpowiedniej detoksykacji przez glutation w przypadku przyjmowania zalecanych dawek) wiążą się w sposób nieodwracalny z tkanką wątrobową.

Przyjęcie paracetamolu w dawce 5g lub większej może prowadzić do uszkodzenia wątroby, w przypadku występowania u pacjenta czynników ryzyka (patrz poniżej).

Istnieje ryzyko zatrucia, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z chorobami wątroby, kobiet w ciąży, pacjentów przyjmujących izoniazyd, w przypadku przewlekłego alkoholizmu lub pacjentów z przewlekłym niedożywieniem. Przedawkowanie może być w takich przypadkach śmiertelne.

Ryzyko jest wyższe, jeśli pacjent (czynniki ryzyka):

- jest poddawany długotrwałemu leczeniu karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, ziołem dziurawca lub innymi lekami indukującymi aktywność enzymów wątrobowych;
- regularnie spożywa etanol w ilości przekraczającej dopuszczalne ilości;
- jest w stanie wskazującym na niedobór glutationu, np. zaburzenia odżywiania, mukowiscydoza, zakażenie wirusem HIV, głód, wyniszczenie.

Objawy

Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to błądź, nadmierna potliwość, złe samopoczucie, nudności, wymioty, jądłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się dopiero od 48 do 72 godzin po przyjęciu produktu leczniczego. Do objawów mogą należeć hepatomegalia, tkliwość wątroby, żółtaczka, ostra niewydolność wątroby i martwica wątroby. Może wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, enzymów wątrobowych, w tym transaminaz, INR, czasu protrombinowego, stężenia fosforanów i mleczanów we krwi.

Takie zdarzenia kliniczne związane ze stosowaniem paracetamolu uważa się za spodziewane, włączając incydenty prowadzące do zgonu z powodu piorunującego zapalenia wątroby lub jego powikłań.

Poniższe powikłania ostrej niewydolności wątroby, które mogą być obserwowane po przedawkowaniu paracetamolu, uważane są za spodziewane i mogą prowadzić do zgonu.

Klasyfikacja układów narządowych (SOC)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie bakteryjne Zakażenie grzybicze Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego Koagulopatia Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia Hipofosfatemia Kwasica mleczanowa Kwasica metaboliczna
Zaburzenia układu nerwowego	Obrzęk mózgu Depresja ośrodkowego układu nerwowego Śpiączka (w przypadku znacznego przedawkowania paracetamolu lub przedawkowania wielu leków) Encefalopatia
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niewydolność wielonarządowa

*Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych, na co wskazuje wystąpienie bólu w okolicy lędźwiowej, krwiomoczu i białkomoczu, może rozwinąć się nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Leczenie

W leczeniu przedawkowania paracetamolu kluczowe znaczenie ma natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Pomimo braku wczesnych istotnych objawów, pacjentów należy skierować do szpitala w trybie pilnym, celem objęcia ich natychmiastową opieką medyczną. Objawy mogą ograniczać się do nudności lub wymiotów, które mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów.

Leczenie należy prowadzić zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, jeśli przedawkowanie nastąpiło w ciągu ostatnich 2 godzin. Stężenia paracetamolu w osoczu należy oznaczyć po upływie co najmniej 4 godzin od przyjęcia leku (wcześniejsze stężenia nie są wiarygodne). Leczenie N-acetylocysteiną lub metioniną można wdrożyć w okresie do 24 godzin po przedawkowaniu paracetamolu, jednak najlepsze efekty ochronne są osiągane, jeśli czas od przedawkowania nie przekracza 8 godzin. Po tym czasie skuteczność antidotum gwałtownie maleje. Konieczne może być dożylnie podanie N-acetylocysteiny, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeśli nie występują wymioty, doustne podanie metioniny może być odpowiednią alternatywą w miejscach położonych w znacznej odległości od szpitala. Leczenie pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby w czasie dłuższym niż 24 godziny od przedawkowania należy skonsultować z Ośrodkiem Zatruc lub oddziałem hepatologii. Należy zapewnić dostępność ogólnych środków wspomagających. Leczenie innych objawów polega na leczeniu objawowym.

Pseudoefedryna:

Objawy mogą wystąpić zazwyczaj po 4- do 5-krotnym przekroczeniu dawek terapeutycznych. Ze względu na właściwości tego środka sympatykomimetycznego przedawkowanie prowadzi do stymulowania ośrodkowego układu nerwowego z następującymi objawami: przełom nadciśnieniowy, arytmia serca, nadciśnienie, niewydolność oddechowa i drgawki. Inne objawy obejmują: drażliwość, niepokój, pobudzenie, agitację, bezsenność, drżenie lub drgawki, omamy, zawroty głowy, lęk, wymioty, suchość w jamie ustnej, rozszerzenie źrenic, kołatanie serca, nadciśnienie i trudności w oddawaniu moczu, sedację, bezdech, sinicę, osłabienie mięśni, napięcie, euforię, wzmożone pragnienie, ból w klatce piersiowej, szumy uszne, ataksję, niewyraźne widzenie i niedociśnienie. Efekty te nie korelują dobrze z przyjętą dawką ze względu na wrażliwość międzysobniczą na działanie substancji sympatykomimetycznych.

Leczenie

Należy podjąć odpowiednie środki w celu utrzymania i wsparcia układu sercowo-naczyniowego, oddychania oraz opanowaniu drgawek (np. diazepam jako lek przeciwdrgawkowy). W razie potrzeby można podjąć próbę szybszego usunięcia leku poprzez płukanie żołądka lub dializę. W ciągu 1 godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki korzystne może być podanie węgla aktywowanego, a w razie potrzeby korekta stężenia elektrolitów w surowicy. Konieczne może być cewnikowanie pęcherza moczowego. W razie potrzeby, eliminacja pseudoefedryny może być przyspieszona przez diurezę kwasową lub dializę.

Difenhydramina:

Po przedawkowaniu u osób dorosłych, umiarkowane objawy występowały w przypadku przyjęcia dawki difenhydraminy powyżej 300-500 mg a poważne objawy- w przypadku przyjęcia dawki difenhydraminy większej niż 1 g.

Małe dzieci mogą wykazywać większą podatność na skutki przedawkowania.

Do łagodnych i umiarkowanych objawów przedawkowania należą senność, bardzo wysoka gorączka, działanie antycholinergiczne (rozszerzenie źrenic, suchość w ustach i zaczerwienienie), tachykardia, nadciśnienie tętnicze, nudności i wymioty. Pobudzenie, splątanie i halucynacje mogą wystąpić w przypadku umiarkowanego zatrucia. W przypadku większych dawek, szczególnie u dzieci, objawy pobudzenia OUN obejmują bezsenność, nerwowość, drżenie i drgawki padaczkowe.

Do ciężkich objawów mogą należeć: majaczenie, psychoza, drgawki, śpiączka, hipotensja, poszerzenie zespołu QRS i(lub) wydłużenie odstępu QT oraz dysrytmie komorowe, włączając torsade de pointes, jednak zazwyczaj są one notowane u dorosłych po przyjęciu dużych dawek. Rabdomioliza i niewydolność nerek mogą

wystąpić w rzadkich przypadkach u pacjentów z długotrwałym pobudzeniem, śpiączką lub drgawkami. Możliwymi przyczynami zgonu mogą być niewydolność oddechowa lub zapaść krążeniowa.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Pomocne może być wywołanie wymiotów oraz podjęcie działań prowadzących do szybkiego opróżnienia przewodu pokarmowego (takich jak płukanie żołądka), a w przypadku ostrego zatrucia podanie węgla aktywowanego. Dożylnie podanie fizostygminy może być skuteczne w przeciwdziałaniu ciężkim objawom antycholinergicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:: inne leki stosowane w kaszlu i przeziębieniu

Kod ATC: R05X

Paracetamol:

Paracetamol jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym pomocnym w łagodzeniu objawów bólowych, bólu głowy, gardła i gorączki. Uważa się, że terapeutyczne działanie paracetamolu wykazuje związek z inhibicją syntezy prostaglandyn, w wyniku zahamowania cyklooksygenazy. Istnieją dowody, że skuteczniejsza jest inhibicja cyklooksygenazy w ośrodkowym układzie nerwowym, niż w układzie obwodowym. Paracetamol wykazuje słabe właściwości przeciwzapalne. Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu wydaje się być skutkiem bezpośredniego działania na podwzgórzowe ośrodki regulacji temperatury, wywołujące rozszerzenie naczyń obwodowych, a w efekcie utratę ciepła.

Pseudoefedryna:

Pseudoefedryna wykazuje bezpośrednią lub pośrednią aktywność sympatykomimetyczną i jest skutecznym w postaci doustnej środkiem udroźniającym górne drogi oddechowe, stosowanym w leczeniu nieżyty nosa. Pseudoefedryna wykazuje słabsze niż efedryna działanie wywołujące tachykardię i zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi, a także w mniejszym stopniu stymuluje ośrodkowy układ nerwowy.

Difenhydramina:

Difenhydramina jest lekiem przeciwhistaminowym, konkurującym z histaminą o miejsca wiązania na komórkach efektorowych, jest stosowana w leczeniu kataru i kichania. Jest odpowiednia do stosowania w porze nocnej ze względu na działanie wywołujące senność. Substancja wykazuje również działanie przeciwskurczowe, przeciwkaszlowe, przeciwwymiotne, uspokajające i sekretolityczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paracetamol:

Wchłanianie:

Paracetamol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po ok. 30-90 minutach od podania doustnego.

Dystrybucja:

Paracetamol nie wykazuje pełnej dostępności dla krążenia ogólnoustrojowego ze względu na zmienny odsetek strat w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia. Biodostępność postaci doustnej u dorosłych wydaje się zależna od ilości podawanego paracetamolu i rośnie od 63% w przypadku dawki 500 mg do blisko 90% po podaniu dawki 1 lub 2g. Działanie jest widoczne w ciągu 30 minut i trwa od 4 do 8 godzin. Poniżej 50% leku ulega wiązaniu przez białka. Substancja jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie

do nieaktywnych koniugatów kwasu glukuronowego i sulfonowego (ulegające wysyceniu) oraz hepatotoksycznego metabolitu pośredniego (model I rzędu) za pośrednictwem układu oksygenaz o funkcji mieszanej zależnego od cytochromu P450. Metabolit pośredni ulega detoksyfikacji przez glutation (ulegający wysyceniu). Poniżej 4% ulega wydaleniu z moczem w postaci niezmienionej.

Eliminacja:

Okres półtrwania leku zwykle mieści się w zakresie 2,75-3,25 godz., chociaż może być nieznacznie wydłużony w przypadku przewlekłych chorób wątroby bądź dłuższy w przypadku ostrego zatrucia paracetamolem.

Istnieją dowody wskazujące, że okres połowicznej eliminacji z osocza jest znacząco zwiększony, a klirens paracetamolu zmniejszony u osłabionych, unieruchomionych pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi, zdrowymi osobami. Niemniej jednak, różnice w parametrach farmakokinetycznych obserwowane pomiędzy zdrowymi młodymi osobami a zdrowymi osobami w podeszłym wieku nie są uważane za istotne klinicznie.

Pseudoefedryna:

Wchłanianie:

Pseudoefedryna jest szybko i całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Po podaniu dawki doustnej 60 mg zdrowym osobom dorosłym, maksymalne stężenie w osoczu 180 ng/ml uzyskuje się po ok. 2 godzinach od podania.

Eliminacja:

Okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 5,5 godz. Wydalanie z moczem jest przyspieszone, a okres półtrwania znacznie skrócony po zakwaszeniu moczu. Z kolei w przypadku zwiększenia pH moczu, eliminacja z moczem ulega zmniejszeniu, a okres półtrwania rośnie. Pseudoefedryna jest częściowo metabolizowana w wątrobie poprzez N-demetylację do czynnego metabolitu. Wydalanie pseudoefedryny i jej metabolitu odbywa się głównie z moczem.

Difenhydramina:

Wchłanianie:

Difenhydramina jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2 do 2,5 godz. po podaniu doustnym, a działanie zwykle utrzymuje się przez 4 do 8 godzin.

Dystrybucja:

Produkt leczniczy ulega rozległej dystrybucji w całym organizmie, włączając OUN, a ok. 78% ulega wiązaniu z białkami osocza. Szacunkowa objętość dystrybucji wynosi 3,3-6,8 l/kg.

Eliminacja:

Difenhydramina podlega w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia, ulega dwóm kolejnym N-demetylacjom, a powstała amina ulega następnie oksydacji do kwasu karboksylowego. Wartości klirensu osoczowego obejmują zakres 600-1300 ml/min. a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie 3,4-9,3 godz. Niewielka ilość leku w postaci niezmienionej ulega wydaleniu z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, jeśli są dostępne dla każdego składnika, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego. Brak danych na temat stosowania paracetamolu, pseudoefedryny i difenhydraminy łącznie.

Paracetamol:

Testy mutagenności *in vitro* i *in vivo* paracetamolu są ograniczone i wykazują sprzeczne wyniki oraz są niewystarczające do ustalenia, czy paracetamol stanowi ryzyko mutagenne dla człowieka. Istnieją ograniczone dowody na rakotwórczość paracetamolu u zwierząt doświadczalnych. Guzy wątroby mogą być wykryte u szczurów po przewlekłym podawaniu paracetamolu w dawce 500 mg/kg/dobę. Konwencjonalne badania z wykorzystaniem obecnie przyjętych norm oceny toksyczności dla reprodukcji i rozwoju nie są dostępne.

Pseudoefedryna:

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów za pomocą pseudoefedryny chlorowodoru (~ 15 mg/kg) nie wykazały oznak toksyczności u matki lub płodu ani działania teratogennego. Po podaniu dawki toksycznej dla samic szczurów pseudoefedryna wywierała toksyczny wpływ na płód (zmniejszenie masy ciała płodu i opóźnienie kostnienia). Nie przeprowadzono badań płodności ani badań okołoporodowych w odniesieniu do pseudoefedryny chlorowodoru.

Difenhydramina:

W elektrofizjologicznych badaniach *in vitro* difenhydramina blokowała komponent szybki opóźnionego korygującego kanału potasowego i wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne około 40 razy. Difenhydramina może potencjalnie wywoływać arytmie w obecności dodatkowych czynników (patrz punkt 4.5 i 4.9).

Mutagenny potencjał difenhydraminy został zbadany w badaniach *in vitro*. Testy nie wykazały istotnych skutków mutagennych. Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów na potencjał nowotworzenia.

Działania embriotoksyczne obserwowano u królików i myszy w dawkach dziennych większych niż 15-50 mg/kg masy ciała, jednak nie było dowodów na działanie teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka na dzień (żółta):

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Kroskarmeloza sodowa
- Kopowidon
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian

Mieszanina powlekająca SheffCoat Brilliant Yellow:

- Hypromeloza
- Talk (E553b)
- Triocetan glicerolu (E1518)
- Pigment perłowy na bazie miki (krzemian glinowo-potasowy (E555) (mika) i tytanu dwutlenek (E171))
- Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletka na noc (niebieska):

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Kroskarmeloza sodowa
- Kopowidon
- Krzemu dwutlenek koloidalny
- Magnezu stearynian

Mieszanina powlekająca SheffCoat Brilliant Blue:

- Hypromeloza
- Talk (E553b)

Triocetan glicerolu (E1518)

Pigment perłowy na bazie miki (krzemian glinowo-potasowy (E555) (mika) i tytanu dwutlenek (E171))

Indygotyna, lak glinowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium zabezpieczający przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 16 tabletek powlekanych (12 tabletek powlekanych na dzień i 4 tabletki powlekane na noc).

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

Niezużyty produkt leczniczy i pochodzące z niego odpady należy utylizować zgodnie z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WICK-Pharma-Zweigniederlassungder Procter & Gamble GmbH

Sulzbacher Strasse 40

65824 Schwalbach am Taunus

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28431

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

28.05.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.09.2025