

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIGRIP GIORNO & NOTTE compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa bianca (giorno) contiene:

principi attivi: paracetamolo 500 mg, pseudoefedrina cloridrato 60 mg;

Una compressa rivestita azzurra (notte) contiene:

principi attivi: paracetamolo 500 mg, difenidramina cloridrato 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse bianche (giorno) e compresse rivestite azzurre (notte).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi del raffreddore e dell'influenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini con età superiore ai 12 anni: una compressa bianca tre volte al giorno (al mattino, a mezzogiorno e al pomeriggio) più una compressa azzurra alla sera prima di coricarsi.

Dopo 3 giorni di impiego continuativo senza risultati apprezzabili o se compare febbre alta o altri effetti indesiderati, interrompere il trattamento.

Non superare le dosi consigliate.

Modo di somministrazione

Assumere le compresse per via orale, senza masticarle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Bambini sotto i 12 anni;
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento;
- Malattie cardiovascolari, ipertensione;
- Pazienti con storia di ictus o fattori di rischio predisponenti;
- Diabete;
- Glaucoma;
- Stenosi dell'apparato gastro-enterico;
- Ipertiroidismo;

- Ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato urogenitale;
- Asma;
- In pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e nelle due settimane successive a tale trattamento;
- Pazienti con storia di convulsioni, epilessia.

Inoltre, per il contenuto in paracetamolo, ACTIGRIP GIORNO & NOTTE è controindicato in pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE deve essere evitato in concomitanza di analgesici ed antipiretici.

Dosi elevate o somministrazioni prolungate di paracetamolo, presente nel medicinale o in altri farmaci contenenti paracetamolo, possono provocare un'epatopatia ad alto rischio, alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi e altre gravi reazioni avverse.

Negli adulti e nei bambini di età superiore ai 12 anni, la dose totale di paracetamolo non dovrebbe superare i 4g al giorno.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

In caso di trattamento contemporaneo con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, le dosi di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE devono essere ridotte.

Sicurezza cutanea

Nei pazienti trattati con paracetamolo, sono state riportate molto raramente gravi reazioni cutanee come pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime fasi del trattamento.

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) possono verificarsi con prodotti contenenti pseudoefedrina. Questa eruzione pustolosa acuta può verificarsi entro i primi 2 giorni di trattamento, con febbre e numerose, piccole pustole, per lo più non follicolari, derivanti da un eritema edematoso molto diffuso e localizzate principalmente sulle pieghe cutanee, sul tronco e sugli arti superiori. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si osservano segni e sintomi come ipersensibilità, eritema o numerose piccole pustole, la somministrazione di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE deve essere interrotta e se necessario devono essere prese misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti dovrebbero essere informati sui segni delle reazioni cutanee serie. ACTIGRIP GIORNO & NOTTE deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Non usare con qualsiasi altro prodotto contenente difenidramina, inclusi quelli ad uso topico.

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare

I pazienti devono essere informati che il trattamento dovrebbe essere sospeso in caso si manifestino i seguenti sintomi associati al contenuto di pseudoefedrina: ipertensione arteriosa, tachicardia, palpitazioni o aritmia cardiaca, nausea o qualsiasi segno neurologico (insorgenza o esacerbazione di mal di testa).

Colite ischemica

Sono stati riportati alcuni casi di colite ischemica con medicinali contenenti pseudoefedrina. Se si sviluppano improvviso dolore addominale, tenesmo rettale, sanguinamento rettale o altri sintomi di colite ischemica (vedere paragrafo 4.8), l'uso di pseudoefedrina deve essere interrotta ed è necessario consultare un medico.

Neuropatia ottica ischemica

Con la pseudoefedrina sono stati riportati casi di neuropatia ottica ischemica. La pseudoefedrina deve essere interrotta se dovesse verificarsi improvvisa perdita della vista o riduzione dell'acuità visiva, ad esempio in caso di scotoma.

Se i sintomi persistono o peggiorano o se compaiono nuovi sintomi, i pazienti devono interrompere l'uso del medicinale e consultare un medico.

Nei rari casi di comparsa di reazioni allergiche, la somministrazione di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE deve essere sospesa.

Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in soggetti con insufficienza renale o con problemi epatici.

I soggetti che soffrono di alcolismo devono rivolgersi al proprio medico prima di assumere paracetamolo o altri analgesici o antipiretici.

Ai pazienti con le seguenti condizioni respiratorie dovrebbe essere consigliato di consultare un medico prima di utilizzare defenidramina: enfisema, bronchite cronica. Non devono assumere pseudoefedrina a meno che il medico non lo ritenga necessario: i pazienti con ridotta funzionalità renale e i pazienti con patologie tiroidee; non usare in pazienti che soffrono di ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.3). Per il contenuto in paracetamolo, la somministrazione di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

ACTIGRIP GIORNO & NOTTE può causare sonnolenza. Vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE con antidepressivi triciclici, simpaticomimetici (ad esempio decongestionanti, anoressizzanti e anfetaminosimili), o con IMAO può interferire con il catabolismo delle catecolamine e può occasionalmente causare aumenti pressori.

Crisi ipertensive acute con l'uso concomitante di IMAO e amine simpaticomimetiche sono state riportate in letteratura medica.

Gli effetti di farmaci anticolinergici (ad esempio atropina ed altri farmaci psicotropi) possono essere potenziati dal concomitante uso di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE.

I pazienti devono essere informati che possono verificarsi effetti additivi con alcool, ipnotici, sedativi e tranquillanti che pertanto non vanno assunti contemporaneamente.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

L'uso degli antistaminici contemporaneamente a certi antibiotici ototossici può mascherare i primi

segni di ototossicità, la quale può rivelarsi solo quando il danno è irreversibile.

L'assunzione abituale di farmaci anticonvulsivanti o di contraccettivi orali può, con un meccanismo di induzione enzimatica, accelerare il metabolismo del paracetamolo, diminuendo la concentrazione plasmatica, aumentandone la velocità di eliminazione. La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla concomitante assunzione di metoclopramide e domperidone e diminuita dalla colestiramina.

Il trattamento con probenecid può portare ad una diminuzione della clearance del paracetamolo ed ad un incremento della sua emivita nel sangue.

È sconsigliato l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con antipiretici ed altri analgesici (FANS, inibitori selettivi della COX-2, corticosteroidi).

A causa del contenuto di pseudoefedrina, l'effetto degli antipertensivi che interferiscono con l'attività del simpatico (per es. metildopa, alfa e betabloccanti, debrisoquina, guanetidina, betanidina e bretilio) può essere parzialmente annullato da ACTIGRIP GIORNO & NOTTE, che pertanto non va assunto contemporaneamente. Non dovrebbero essere assunti contemporaneamente all'ACTIGRIP GIORNO & NOTTE gli anticoagulanti quali warfarin e altri cumarinici in quanto il loro effetto può essere aumentato dall'utilizzo prolungato del paracetamolo con maggior rischio di sanguinamento.

Casi di acidosi metabolica ad elevato gap anionico da acido piroglutammico (5-oxoprolinemia) sono stati riportati con l'uso concomitante di dosi terapeutiche di paracetamolo e flucloxacillina. I pazienti segnalati come più a rischio sono le donne anziane con condizioni patologiche sottostanti come sepsi, anomalie della funzione renale e malnutrizione. La maggior parte dei pazienti migliora dopo aver interrotto uno o entrambi i farmaci. Prima di assumere ACTIGRIP GIORNO & NOTTE, i pazienti dovrebbero chiedere al proprio medico se stanno assumendo l'antibiotico flucloxacillina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il medicinale è controindicato in caso di gravidanza accertata e presunta, e durante l'allattamento. Non ci sono studi clinici adeguati e controllati su donne in gravidanza o in allattamento per la combinazione di difenidramina, paracetamolo e pseudoefedrina.

Gravidanza

La difenidramina attraversa la placenta ed è escreta nel latte materno, ma i livelli non sono stati riportati.

Il paracetamolo attraversa la placenta.

Allattamento

Paracetamolo, pseudoefedrina e difenidramina sono secreti nel latte materno; pertanto, ACTIGRIP GIORNO & NOTTE è controindicato durante l'allattamento.

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno in basse concentrazioni (da 0.1% a 1.85% della dose ingerita dalla madre).

La pseudoefedrina si distribuisce nel latte materno; nell'arco delle 24 ore può essere rilevata nel latte materno fino allo 0.6% di una singola dose da 60 mg.

Non sono disponibili dati sul legame alle proteine plasmatiche nell'uomo. Dati provenienti da uno studio condotto su 8 madri in allattamento che assumono 60 mg di pseudoefedrina ogni 6 ore, suggeriscono che circa il 4,3 % della dose giornaliera massima (240 mg), potrebbe essere resa disponibile per il bambino dalla madre che allatta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Le compresse azzurre, contenenti difenidramina, sostanza antistaminica, possono indurre sonnolenza, nel caso in cui si manifesta, si dovrebbe evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con una frequenza $\geq 1\%$, individuate in 12 studi randomizzati controllati con placebo, con formulazioni contenenti pseudofedrina come singolo principio attivo.

Classificazione per organi e sistemi Preferred Term	Pseudofedrina 60 mg dose singola (N=229) % (frequenza)	Pseudofedrina 60-120 mg dose multipla (N=496) % (frequenza)	Placebo (N=709) % (frequenza)
Patologie gastrointestinali			
Secchezza della bocca	\	3.6 (Comune)	1.0 (Comune)
Nausea	4.4 (Comune)	0.2	1.3 (Comune)
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	5.2 (Comune)	0.4	2.0 (Comune)
Disturbi psichiatrici			
Insonnia	2.2 (Comune)	4.6 (Comune)	0,3
Nervosismo	2.6 (Comune)	1.8 (Comune)	0,7

Di seguito vengono riportati gli effetti indesiderati, registrati in seguito all'assunzione di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE

La frequenza degli effetti indesiderati è definita mediante la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$);

Molto raro ($< 1/10,000$);

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati molto comuni:

Patologie gastrointestinali: dolore addominale o dello stomaco, dispepsia, diarrea e vomito, secchezza della gola.

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, sonnolenza, sedazione, eccitazione, aumento della sudorazione, disturbi del sonno.

Patologie dell'occhio: visione alterata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash cutanei, orticaria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: secchezza del naso.

Effetti indesiderati comuni:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, dermatite da contatto, infiammazione della pelle o delle mucose.

Patologie cardiache: ipotensione ortostatica/posturale, aritmia, tachicardia.

Patologie del sistema nervoso: tinnito, atassia, euforia e tremori, ipotensione, diminuzione delle secrezioni mucose.

Patologie dell'occhio: diplopia, visione alterata, glaucoma, glaucoma ad angolo chiuso.

Patologie gastrointestinali: disturbi dell'epigastrio.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea.

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperamilasemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: fatica, astenia.

Patologie epatobiliari: disturbi della funzionalità epatica.

Effetti indesiderati non comuni:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione fissa da farmaco (FDE), eritema multiforme, esantemi.

Patologie renali e urinarie: insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie gastrointestinali: costipazione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: starnuti, secchezza della faringe e dell'albero bronchiale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: fotosensibilizzazione.

Patologie del sistema nervoso: depressione centrale, confusione mentale, disturbi della funzione cognitiva

Effetti indesiderati rari:

Patologie endocrine: ipertiroidismo.

Patologie renali e urinarie: necrosi papillare renale.

Patologie del sistema nervoso: allucinazioni e incubi manie secondarie, ansia, disturbi psichiatrici, forti mal di testa, riduzione della memoria o della concentrazione, convulsioni

Patologie del sistema emolinfopoietico: discrasie del sangue, agranulocitosi, anemia, anemia emolitica, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario: shock anafilattico, edema della laringe.

Patologie epatobiliari: epatiti.

Patologie gastrointestinali: pancreatite.

Effetti indesiderati molto rari:

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, neutropenia, pancitopenia.

Patologie cardiache: angina, aumento del segmento ST, infarto miocardico, ipertensione, edema.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema

Patologie epatobiliari: epatotossicità.

Disturbi del sistema immunitario: sindrome da shock tossico.

Effetti indesiderati non noti:

Patologie del sistema nervoso: stato confusionale, irritabilità, agitazione, coordinazione anormale, parestesia, iperattività psicomotoria, sentirsi nervoso, accidente cerebrovascolare*

Esami diagnostici: transaminasi aumentate, pressione arteriosa aumentata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: esantema pruriginoso, gravi reazioni cutanee, inclusa pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie: disuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: fastidio al torace.

Patologie cardiache: palpitazioni.

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità.

Disturbi psichiatrici: allucinazione visiva.

Patologie gastrointestinali: colite ischemica* (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio: Neuropatia ottica ischemica

*reazioni avverse raccolte durante l'esperienza post-marketing con pseudoefedrina

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo " <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>".

4.9 Sovradosaggio

Tenere fuori dalla portata dei bambini. In caso di sovradosaggio, chiedere aiuto al medico o contattare subito un centro antiveleni.

Paracetamolo

In caso di un sovradosaggio, è essenziale il trattamento immediato.

Malgrado l'assenza di sintomi precoci, entro 4 ore dall'assunzione di quantità superiori a 7,5 g di paracetamolo, è necessaria una lavanda gastrica; entro 48 ore è consigliata la somministrazione di metionina orale o di N-acetilcisteina intravenosa.

Nelle prime 24 ore successive al sovradosaggio si possono manifestare: pallore, nausea, vomito, diaforesi, anoressia, dolori addominali e malessere generale.

La tossicità epatica può non essere evidente da analisi cliniche e di laboratorio fino a 48-72 ore dopo l'ingestione e possono manifestarsi anomalie nel metabolismo del glucosio e acidosi metabolica.

Di seguito sono riportati gli eventi clinici associati a sovradosaggio da paracetamolo, che sono considerati attesi, compresi gli eventi fatali dovuti a insufficienza epatica fulminante, o alle relative conseguenze.

Tabella n.1: Reazioni avverse da farmaco riportate nei casi di sovradosaggio da paracetamolo.

SOC	Segnalazione delle reazioni avverse sospette
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie gastrointestinali	Vomito, nausea, disturbi addominali
Patologie epatobiliari	Necrosi epatica, insufficienza epatica acuta, ittero, epatomegalia, dolorabilità del fegato.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Pallore, iperidrosi, malessere.
Esami diagnostici	Aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli enzimi epatici, aumento del rapporto internazionale normalizzato, tempo di protrombina prolungato, aumento dei fosfati nel sangue, aumento del lattato nel sangue.

Sono state riportate aritmie cardiache e pancreatiti.

Negli adulti e negli adolescenti (≥ 12 anni di età), la tossicità epatica può verificarsi a seguito di ingestione di dosi superiori a 7,5-10 g per un periodo di 8 ore o meno.

Gli eventi fatali sono poco frequenti (meno del 3-4% dei casi non trattati) e sono stati riportati raramente in casi di sovradosaggio inferiore a 15 g.

Nei bambini (<12 anni), un sovradosaggio acuto inferiore a 150 mg/kg non è stato associato a tossicità epatica. Eventi di tossicità seria o fatali in seguito a un sovradosaggio acuto nei bambini sono estremamente infrequenti, probabilmente a causa di differenze nel metabolismo del paracetamolo.

I seguenti eventi clinici sono conseguenza di insufficienza epatica acuta e possono essere fatali.

Tabella n.2: Eventi attesi per insufficienza epatica acuta associati a sovradosaggio di paracetamolo

SOC	Segnalazione delle reazioni avverse sospette
Infezioni e infestazioni	Sepsi, infezione fungina, infezione batterica
Patologie del sistema emolinfopoietico	Coagulazione intravascolare disseminata, coagulopatia, trombocitopenia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia, ipofosfatemia, acidosi metabolica, acidosi lattica.
Patologie del sistema nervoso	Coma (con sovradosaggio da paracetamolo o da più farmaci), encefalopatia, edema cerebrale.
Patologie cardiache	Cardiomiopatia.

Patologie vascolari	Ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Insufficienza respiratoria.
Patologie gastrointestinali	Pancreatite, emorragia gastrointestinale.
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta con necrosi tubulare.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Insufficienza multi-organo.

Pseudoefedrina

Come per altri agenti simpaticomimetici, i sintomi di un sovradosaggio possono includere nausea, vomito, sintomi simpaticomimetici inclusa stimolazione del sistema nervoso centrale, irritabilità, agitazione, insonnia tremori, ansia, convulsioni, palpitazioni, tachicardia, ipertensione, bradicardia riflessa, difficoltà nella minzione, allucinazioni, ipertonicità, iperreflessia, midriasi, ipokalemia.

Altri effetti possono includere aritmia, crisi ipertensive, emorragia intracerebrale, infarto del miocardio, psicosi, rabdomiolisi, infarto ischemico intestinale.

Se necessario, supportare la respirazione e controllare le convulsioni, effettuare una lavanda gastrica ed eventualmente cateterizzare il paziente.

In caso di iperdosaggio, la pseudoefedrina contenuta nell'ACTIGRIP GIORNO E NOTTE può provocare ictus.

L'eliminazione della pseudoefedrina può essere accelerata con una diuresi acida o con la dialisi.

Difenidramina

Sintomi da lievi a moderati di un sovradosaggio includono: sonnolenza, iperpiressia ed effetti anticolinergici (midriasi, vampate di calore, febbre, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, borborigmi ridotti).

tachicardia, lieve ipertensione, nausea e vomito che sono comuni in presenza di sovradosaggio.

Agitazione, confusione e allucinazioni possono svilupparsi con intossicazione moderata.

Con dosi molto elevate, e soprattutto nei bambini, i sintomi includono: eccitazione, insonnia, nervosismo, tremori e convulsioni epilettiche.

Sintomi gravi: Gli effetti possono includere delirio, psicosi, convulsioni, coma, ipotensione, collasso cardiovascolare, QRS allargato e aritmie ventricolari, compresa torsione di punta, ma sono generalmente riportati solo negli adulti dopo grandi ingestioni.

Rabdomiolisi e insufficienza renale possono raramente svilupparsi in pazienti con prolungata agitazione, coma o convulsioni. La morte può verificarsi a causa di insufficienza respiratoria o collasso circolatorio.

Il trattamento di un sovradosaggio è sintomatico e di supporto. Sono utili misure per promuovere un rapido svuotamento gastrico (come il vomito o la lavanda gastrica) e, in caso di avvelenamento acuto, l'assunzione di carbone attivato. La somministrazione di fisostigmina per via intravenosa può antagonizzare i sintomi anticolinergici.

Procedura di emergenza

In caso di assunzione di una dose eccessiva di ACTIGRIP GIORNO & NOTTE:

- portare il paziente immediatamente in ospedale;
- prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici iniziali di paracetamolo;
- effettuare una lavanda gastrica;
- acidificare le urine, somministrando cloruro di ammonio per incrementare l'eliminazione della pseudoefedrina.

Il trattamento del sovradosaggio solitamente prevede la somministrazione, il prima possibile, dell'antidoto N-Acetilcisteina per via orale o endovenosa, se possibile prima della decima ora dall'assunzione.

Trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici ed antipiretici: paracetamolo in associazione;
Codice ATC: N02BE51.

Paracetamolo

Il paracetamolo è un analgesico ad azione centrale, non- oppiaceo, non salicilato. Il paracetamolo possiede attività analgesiche e antipiretiche .

Pseudoefedrina

La pseudoefedrina è un agente simpatico-mimetico che ha una debole attività agonista sui recettori α - e β -adrenergici. La pseudoefedrina stimola il rilascio di noradrenalina dalle vescicole di stoccaggio nei neuroni presinaptici. La noradrenalina rilasciata nella sinapsi neuronale attiva i recettori α -adrenergici post-sinaptici.

La stimolazione dei recettori α 1-adrenergici situati sui vasi sanguigni della mucosa nasale (venule postcapillari) porta a vasocostrizione, diminuendo il volume del sangue e della mucosa nasale (decongestione nasale).

Questa molecola è largamente usata come decongestionante nasale nella rinite e nella sinusite. La pseudoefedrina è meno potente dell'efedrina nel produrre tachicardia, nell'elevare la pressione sanguigna e nel causare stimolazione del sistema nervoso centrale.

Difenidramina

La difenidramina è un farmaco antistaminico appartenente al gruppo degli H_1 antagonisti, di prima generazione, in grado di competere reversibilmente con l'istamina a livello dei recettori H_1 presenti nella muscolatura liscia dell'albero respiratorio, dei vasi, dei capillari e di alcune ghiandole esocrine, come quelle annesse ai bronchi, le salivari e le lacrimali.

Ha quindi azione broncodilatante, spasmolitica e antisecretiva.

È stata inoltre messa in evidenza sia nell'animale che nell'uomo un'attività antiemetica, sedativa e antitosse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Paracetamolo

Il farmaco è rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione orale, il picco della concentrazione plasmatica del Paracetamolo viene raggiunto in 30-90 minuti, non è però completamente disponibile nella circolazione sistemica a causa dell'allontanamento di una porzione variabile in seguito al metabolismo di primo passaggio.

L'emivita, dopo dosaggi terapeutici, è di circa 2 ore, ma può aumentare leggermente in caso di epatopatia, in modo più consistente in caso di avvelenamento acuto da paracetamolo.

La biodisponibilità orale nell'adulto dipende dalla quantità di farmaco somministrata, andando dal 63% dopo una dose di 500 mg, a quasi il 90% dopo 1-2 g.

Il legame del farmaco alle proteine plasmatiche è variabile: meno del 50% può essere legato.

Il farmaco è estesamente metabolizzato nel fegato tramite coniugazione con acido glicuronico (60%), acido solforico (35%) (saturabile) e, tramite le ossidasi a funzione mista del citocromo P_{450} , a metaboliti epatotossici, detossificati mediante coniugazione con glutazione (saturabile). Meno del 4% è escreto immodificato con le urine.

Pseudoefedrina

La pseudoefedrina è rapidamente e completamente assorbita dopo somministrazione orale.

Negli adulti il picco delle concentrazioni plasmatiche di 180 mg/l si ha intorno alle 2 o 3 ore dopo la somministrazione di una dose orale di 60 mg.

Quando viene assunta dopo un pasto standard, il tasso di assorbimento diminuisce, con il conseguente ritardo nel raggiungimento della concentrazione massima di circa un'ora.

La pseudoefedrina è parzialmente N-demetilata nel fegato e trasformata in un metabolita inattivo; viene escreta immodificata nelle urine in percentuali variabili dal 55 al 75%.

La clearance orale della pseudoefedrina è di circa 0,44/L/h/kg. Una diminuzione della funzione renale può ridurre la clearance orale, poichè la pseudoefedrina è principalmente escreta immodificata nelle urine.

L'emivita plasmatica della pseudoefedrina è di circa 5,5 ore ma è notevolmente diminuita in caso di acidificazione delle urine, ed aumentata in caso di alcalinizzazione.

Difenidramina

Il farmaco viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

La difenidramina ha un'emivita plasmatica di circa 7 ore.

La distribuzione tissutale avviene rapidamente, incluso il SNC, e per il 78% è legata alle proteine plasmatiche.

Le concentrazioni più elevate si hanno nei polmoni, nella milza e nel fegato.

La difenidramina viene metabolizzata nell'uomo mediante due successive N-demetilazioni; l'amina primaria è ulteriormente ossidata ad acido carbossilico.

La metabolizzazione avviene principalmente nel fegato e l'escrezione dei metaboliti avviene per via urinaria. Una piccola quantità di farmaco immodificato è escreto con le urine.

Stime del volume di distribuzione sono nel range 3.3-6.8 l/kg.

La clearance plasmatica è tra 600 e 1300 ml/min e l'emivita di eliminazione finale è tra le 3.4 e 9.3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post- impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa bianca (giorno) contiene: cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, povidone, crospovidone, acido stearico.

Una compressa rivestita azzurra (notte) contiene: cellulosa microcristallina, amido di mais, amido glicolato sodico, idrossipropilcellulosa, amido di mais pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, acido stearico, magnesio stearato, ipromellosa, Opadry blue 02H205000 (contenente glicole propilenico)..

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 12 compresse “giorno” e 4 compresse “notte”, in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Johnson & Johnson S.p.A., Via Ardeatina, km 23,500 - 00071 - Santa Palomba, Pomezia - Roma

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035400023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: giugno 2003

Data del rinnovo più recente: giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco