

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vicks Flu Giorno Notte compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse giorno (gialle):

Una compressa contiene 500 mg di paracetamolo e 60 mg di pseudoefedrina cloridrato.

Compresse notte (blu):

Una compressa contiene 500 mg di paracetamolo e 25 mg di difenidramina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse giorno (gialle):

Compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse (dimensioni approssimative: 9x18 mm).

Compresse notte (blu):

Compresse rivestite con film di colore blu, rotonde, biconvesse con bordi smussati (diametro approssimativo: 12 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vicks Flu Giorno Notte è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine della congestione nasale e sinusale associata a sintomi di raffreddore e influenza come dolore, mal di testa e/o febbre e solo in combinazione con sintomi di dolore notturno che causano difficoltà ad addormentarsi

Vicks Flu Giorno Notte è indicato negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su:

Quattro compresse al giorno.

Uso diurno: Compressa giorno che non causa sonnolenza (gialla)

Una compressa gialla da assumere ogni 4-6 ore nel corso della giornata (non prendere più di tre compresse gialle al giorno).

Uso notturno: Compressa notte che causa sonnolenza (blu)

Una compressa blu da assumere prima di coricarsi.

Una compressa alla volta e solo nei tempi indicati sulla confezione.

Non prendere la compressa blu per la notte durante il giorno.

Il trattamento non deve proseguire oltre i 4 giorni.

Consultare il medico se un paziente adulto o adolescente deve assumere il medicinale per oltre 4 giorni o se i sintomi si aggravano.

Speciali gruppi di pazienti

Pazienti anziani

Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti anziani affetti da confusionsi. Gli antistaminici sedativi possono causare confusionsi ed eccitazione paradossa negli anziani. In base all'esperienza si è stabilito che il dosaggio normale di paracetamolo per gli adulti è adeguato. Tuttavia, nei soggetti anziani, fragili, immobilizzati, può essere appropriata una riduzione della dose o della frequenza di somministrazione del paracetamolo.

Bambini sotto i 15 anni:

Il prodotto non è raccomandato nei bambini con meno di 15 anni a meno che non venga prescritto dal medico.

Compromissione epatica

I pazienti con ridotta funzionalità epatica devono consultare un medico prima di prendere questo prodotto. Quando si somministra paracetamolo a pazienti con funzionalità epatica compromessa o sindrome di Gilbert, potrebbe essere necessario ridurre la dose o prolungare l'intervallo di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

I pazienti con ridotta funzionalità renale devono consultare un medico prima di prendere questo prodotto.

Nei pazienti con danno renale, si raccomanda di ridurre la dose di paracetamolo e prolungare l'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione ad almeno 6 ore.

Adulti:

Velocità di filtrazione glomerulare	Dose
10–50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
<10ml/min	500 mg ogni 8 ore

La dose massima giornaliera di paracetamolo non deve superare i 2000 mg nei seguenti casi, a meno che non sia prescritto da un medico:

- Adulti o adolescenti con peso inferiore a 50 kg
- Compromissione epatica
- Alcolismo cronico
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica

Non superare la dose indicata.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere (non devono essere masticate) con sufficiente liquido.

4.3 Controindicazioni

Vicks Flu Giorno Notte è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al paracetamolo, alla pseudoefedrina, alla difenidramina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pazienti con meno di 15 anni a meno che non sia prescritto dal medico
- Uso concomitante di altri decongestionanti simpaticomimetici, beta-bloccanti o inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con IMAO (vedere paragrafo

4.5). L'uso concomitante di IMAO può causare un aumento della pressione sanguigna o delle crisi ipertensive.

- Malattia cardiovascolare, inclusa l'ipertensione
- Diabete mellito
- Feocromocitoma
- Ipertiroidismo
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Danno renale grave
- Ritenzione urinaria
- Ipertensione severa o non controllata
- Severa malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale
-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei seguenti casi il paracetamolo deve essere somministrato solo con particolare cautela (vedere paragrafo 4.2, ove rilevante):

- Compromissione epatica
- Alcolismo cronico
- Insufficienza renale ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$)
- Sindrome di Gilbert (ittero non emolitico familiare)
- Trattamento concomitante con medicinali che influenzano la funzionalità epatica
- Carenza di glucosio 6-fosfatodeidrogenasi
- Anemia emolitica
- Carenza di glutatone
- Disidratazione
- Malnutrizione cronica
- Peso inferiore a 50 kg
- Anziani

I pazienti non devono assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo a causa del rischio di grave compromissione epatica in caso di sovradosaggio.

In seguito a un utilizzo a lungo termine e ad alte dosi di analgesici, possono verificarsi mal di testa che non devono essere trattati con dosi più alte di analgesici.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare una combinazione di diverse sostanze analgesiche, può portare a danni renali permanenti con rischio d'insufficienza renale.

L'interruzione brusca dopo un uso prolungato e ad alte dosi di analgesici può portare a mal di testa, affaticamento, dolore muscolare, nervosismo e sintomi autonomici. Questi sintomi da sospensione si risolvono entro pochi giorni. Fino a quel momento, un'ulteriore assunzione di analgesici deve essere evitata e ricominciata solo dietro consiglio del medico.

I pazienti non devono assumere altri prodotti simpaticomimetici in concomitanza, inclusi altri decongestionanti nasali o oculari.

Durante il trattamento con questo medicinale si deve evitare l'assunzione di bevande alcoliche. Il paracetamolo deve essere utilizzato con cautela in soggetti dipendenti dall'alcol (vedere paragrafo 4.5). Il rischio di sovradosaggio è maggiore nei pazienti con epatopatia alcolica non-cirrotica.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con:

- Malattia cardiovascolare,
- Diabete,
- Ipertrofia prostatica, in quanto possono essere soggetti a ritenzione urinaria e disuria,
- Malattia vascolare occlusiva (ad esempio Fenomeno di Raynaud)
- Psicosi,
- Tosse cronica, asma o enfisema.

I pazienti anziani possono essere particolarmente sensibili agli effetti della pseudoefedrina sul sistema nervoso centrale.

Si raccomanda l'uso di questo medicinale solo quando i sintomi (dolore e/o febbre, congestione) sono presenti. Deve essere usato solo per pochi giorni. Se i sintomi persistono per oltre 3 giorni o peggiorano, i pazienti devono consultare il medico.

In caso d'intervento chirurgico si consiglia d'interrompere il trattamento alcuni giorni prima. L'uso di anestetici alogenati può aumentare il rischio di crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.5).

Si deve evitare l'uso in pazienti con sindrome del QT lungo congenita o altri disturbi cardiaci clinicamente rilevanti (in particolare cardiopatia coronarica, disturbi della conduzione cardiaca, aritmie).

Deve inoltre essere evitato l'uso concomitante di medicinali, che a loro volta prolungano l'intervallo QT (ad esempio farmaci anti-aritmici di classe IA e III, alcuni antibiotici, farmaci antimalarici, neurolettici) o che provocano ipokaliemia (vedere anche paragrafi 4.5, 4.9 e 5.3).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS)

Sono stati segnalati casi di PRES e RCVS con l'uso di prodotti contenenti pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.8). Il rischio è aumentato nei pazienti con ipertensione severa o non controllata, o con severa malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

La pseudoefedrina deve essere interrotta e si deve richiedere assistenza medica immediata se si verificano i seguenti sintomi: improvvisa cefalea severa o cefalea a rombo di tuono, nausea, vomito, confusione, convulsioni e/o disturbi visivi. La maggior parte dei casi di PRES e RCVS segnalati si sono risolti dopo la sospensione e un trattamento appropriato.

Popolazione pediatrica

Questo prodotto non deve essere somministrato ai bambini con meno di 15 anni di età.

Avvertenza relativa all'uso improprio come agente dopante

La pseudoefedrina può determinare positività a certi test anti-doping.

Gravi reazioni cutanee

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta 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 piressia, eritema o numerose piccole pustole, la somministrazione di Vicks Flu Giorno Notte deve essere interrotta e devono essere prese misure appropriate se necessario.

Colite ischemica

Alcuni casi di colite ischemica sono stati riportati con pseudoefedrina. L'assunzione di pseudoefedrina deve essere interrotta e si deve consultare un medico se si sviluppano improvviso dolore addominale, sanguinamento rettale o altri sintomi di colite ischemica.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23mg) per compressa rivestita, che equivale a dire "priva di sodio".

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Paracetamolo:

L'effetto anticoagulante del warfarin e degli altri derivati cumarinici può essere potenziato dall'uso regolare prolungato del paracetamolo, con aumento del rischio di sanguinamento. L'assunzione occasionale di paracetamolo non ha effetti significativi.

Metoclopramide o domperidone possono determinare un aumento della velocità di assorbimento del paracetamolo.

L'epatotossicità del paracetamolo può essere potenziata dall'uso dei farmaci rifampicina e isoniazide, usati per il trattamento della tubercolosi.

L'emivita del cloramfenicolo può essere prolungata dal paracetamolo. È comunque possibile l'uso concomitante del cloramfenicolo per via topica quando è usato per il trattamento delle infezioni oculari.

Antiepilettici come fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina (induttori enzimatici) possono aumentare il rischio di compromissione epatica.

Il paracetamolo può ridurre la biodisponibilità della lamotrigina, con possibile riduzione del suo effetto, a causa di una possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.

La colestiramina può ridurre l'assorbimento del paracetamolo. La colestiramina non deve essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla somministrazione del paracetamolo.

L'uso regolare di paracetamolo contemporaneamente a zidovudina può causare neutropenia e aumentare il rischio di compromissione epatica.

Il trattamento per la gotta con probenecid riduce la clearance del paracetamolo; pertanto la dose di paracetamolo può essere ridotta in caso di trattamento concomitante.

L'epatotossicità del paracetamolo può essere potenziata dall'eccessiva assunzione di alcool (vedere paragrafo 4.4)

Il paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e della glicemia.

I salicilati/acido acetilsalicilico possono prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate interazioni farmacologiche che coinvolgono paracetamolo e un certo numero di altri farmaci. Il significato clinico nell'uso acuto al regime posologico è ritenuto improbabile.

Pseudoefedrina:

La pseudoefedrina può potenziare l'azione degli inibitori delle mono-aminossidasi (IMAO, inclusi moclobemide e brofaromina) e può indurre crisi ipertensive. Il medicinale è pertanto controindicato in pazienti che stanno assumendo o hanno assunto IMAO nelle ultime due settimane (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di pseudoefedrina con altri simpaticomimetici o antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina) può aumentare il rischio di effetti indesiderati cardiovascolari.

La pseudoefedrina può ridurre l'effetto dei beta-bloccanti (vedere paragrafo 4.3) e di altri farmaci antipertensivi (ad esempio debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa). Il rischio d'ipertensione e di altri effetti indesiderati cardiovascolari può essere aumentato.

La pseudoefedrina può interagire con gli anestetici alogenati quali ciclopropano, alotano, enflurano, isoflurano (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di pseudoefedrina con digossina e glicosidi cardiaci può aumentare il rischio di battito cardiaco irregolare o di attacco cardiaco.

Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e metisergide): l'uso concomitante può causare un aumento del rischio di ergotismo.

L'uso concomitante di linezolid può aumentare il rischio d'ipertensione.

Difenidramina:

La difenidramina può potenziare gli effetti sedativi dell'alcol e di altri depressivi del SNC (ad esempio tranquillanti, ipnotici, analgesici oppioidi e ansiolitici).

Gli inibitori delle mono-aminossidasi possono prolungare e intensificare gli effetti anticolinergici della difenidramina.

Siccome la difenidramina ha una certa attività anticolinergica, gli effetti di alcuni farmaci anticolinergici (ad esempio atropina, antidepressivi triciclici) possono essere potenziati.

La difenidramina è un inibitore dell'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Pertanto, può esserci un potenziale d'interazione con i farmaci che vengono metabolizzati principalmente da CYP2D6, come metoprololo e venlafaxina.

Deve essere evitato l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (ad esempio farmaci antiaritmici di classe IA e III, alcuni antibiotici, farmaci antimalarici, neurolettici) o che provocano ipopotassiemia (ad esempio alcuni diuretici) (vedere anche i paragrafi 4.4, 4.9 e 5.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Questo medicinale, come nel caso della maggior parte dei medicinali, non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio del trattamento per la madre superi qualsiasi possibile rischio per il feto in via di sviluppo.

Paracetamolo: Numerosi dati su donne in gravidanza non indicano né malformazioni, né tossicità fetale/neonatale causate dal paracetamolo. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Il paracetamolo può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario; tuttavia deve essere usato alla dose minima efficace per il minor tempo possibile e con la frequenza più bassa possibile.

Pseudoefedrina: Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di pseudoefedrina cloridrato diminuisce il flusso ematico uterino nella madre, ma i dati clinici sono insufficienti per delineare gli effetti sulla gravidanza.

Difenidramina: Sulla base degli studi sugli animali non si ritiene che la difenidramina aumenti il rischio di anomalie congenite (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. È noto che la difenidramina attraversa la placenta. L'utilizzo di antistaminici sedativi durante il terzo trimestre può causare reazioni avverse sul neonato.

La sicurezza della pseudoefedrina durante la gravidanza non è stata stabilita. È noto che la difenidramina attraversa la placenta e deve pertanto essere usata durante la gravidanza solo se ritenuta essenziale dal medico.

Allattamento

In considerazione dei potenziali effetti cardiovascolari e neurologici della pseudoefedrina, si sconsiglia l'assunzione di questo medicinale durante l'allattamento.

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente rilevanti. I dati disponibili pubblicati non controindicano l'allattamento al seno. Uno studio di farmacocinetica sul paracetamolo condotto su 12 madri in allattamento ha rivelato che meno dell'1% di una dose orale di 650 mg di paracetamolo è comparso nel latte materno. Risultati simili sono stati riportati in altri studi, pertanto l'ingestione da parte della madre di dosi terapeutiche di paracetamolo non sembra rappresentare un rischio per il bambino.

La pseudoefedrina passa nel latte materno e può influenzare il neonato allattato al seno (irritabilità, pianto eccessivo e alterazione del ritmo sonno-veglia). È stato stimato che circa 0,4-0,7% di una singola dose da 60 mg di pseudoefedrina ingerita da una madre che allatta viene escreto nel latte materno nell'arco delle 24 ore.

La difenidramina viene escreta nel latte materno, ma in concentrazioni non quantificate. Sebbene non si ritenga che in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche i livelli di difenidramina siano sufficientemente alti da influenzare il bambino, si sconsiglia l'uso di difenidramina durante l'allattamento. I neonati o i neonati prematuri mostrano un aumento della sensibilità agli antistaminici.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di paracetamolo, pseudoefedrina cloridrato o difenidramina cloridrato sulla fertilità.

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

Le compresse per la notte contengono difenidramina, un antistaminico, e causano sonnolenza o sedazione. Possono causare anche capogiri, visione offuscata, disturbi psicomotori e cognitivi. Si tratta di effetti che possono seriamente compromettere la capacità del paziente di guidare autoveicoli e operare su macchinari. Non guidi o usi macchinari se queste manifestazioni la riguardano.

Le compresse per il giorno non causano effetti noti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. A causa della presenza di pseudoefedrina, possono tuttavia manifestarsi in casi eccezionali capogiri o allucinazioni. Questa possibilità deve essere presa in considerazione da chiunque intenda mettersi alla guida di un autoveicolo.

4.8 Effetti indesiderati

Paracetamolo

Gli eventi avversi che emergono dai dati storici degli studi clinici sono entrambi infrequenti e relativi a casi di esposizione limitata del paziente. Di conseguenza, gli eventi segnalati durante una lunga esperienza post-commercializzazione con la dose terapeutica/raccomandata e considerati correlati sono indicati nella seguente tabella e suddivisi per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. A causa dei limitati dati derivanti da sperimentazioni cliniche, la frequenza di questi eventi avversi è sconosciuta (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili), ma l'esperienza post-marketing indica che le reazioni avverse al paracetamolo sono rare (da 1/10.000 a <1/1.000) e che le reazioni gravi sono molto rare (<1/10.000).

Classificazione anatomica	Frequenza/Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, leucopenia, neutropenia. Questi effetti non sono necessariamente causalmente correlati al paracetamolo.
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: ipersensibilità, inclusi reazioni anafilattiche, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: broncospasmo*.
Patologie epatobiliari	Non nota: disfunzione epatica.
Patologie gastrointestinali	Non nota: disturbi addominali, diarrea, nausea e vomito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raramente sono stati riportati casi di ipersensibilità, tra cui eruzioni cutanee, orticaria e gravi reazioni cutanee con il paracetamolo Molto raramente sono stati riportati casi di reazioni cutanee severe con il paracetamolo.

* Ci sono stati casi di broncospasmo con paracetamolo, ma questi sono più probabili nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina o ad altri FANS.

Pseudoefedrina

Classificazione anatomica	Frequenza/Effetti indesiderati
Patologie del sistema nervoso	Non nota: stimolazione del sistema nervoso centrale (ad esempio insonnia, raramente allucinazioni). Non nota: Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) (vedere paragrafo 4.4) Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Non nota: effetti cardiaci (ad esempio tachicardia).
Patologie vascolari	Non nota: aumento della pressione sanguigna, sebbene non in caso d'ipertensione controllata.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito, eritema, orticaria, dermatite allergica. Non nota: reazioni cutanee gravi, compresa la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Patologie renali e urinarie	Non nota: ritenzione urinaria, soprattutto in pazienti con ipertrofia prostatica.
Disturbi gastrointestinali	Non Nota: Colite ischemica
Patologie dell'occhio	Non nota: Neuropatia ottica ischemica

Difenidramina

Di seguito sono elencate le reazioni avverse che sono state osservate negli studi clinici e sono considerate comuni o molto comuni in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La frequenza delle altre reazioni avverse identificate durante l'uso post-commercializzazione è non nota, ma queste reazioni sono verosimilmente non comuni o rare.

Classificazione anatomica	Frequenza/Effetti indesiderati
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni: Affaticamento.
Disturbi del sistema immunitario	Non noti: Reazioni d'ipersensibilità, tra cui rash, orticaria, dispnea e angioedema.
Disturbi psichiatrici	Non noti: Stato confusionale*, eccitazione paradossa* (ad esempio iperattività, irrequietezza, nervosismo) * Gli anziani hanno maggior rischio di stato confusionale ed eccitazione paradossa.

Patologie del sistema nervoso	Comuni: Sedazione, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, instabilità, capogiri. Non noti: Convulsioni, cefalea, parestesia, discinesia.
Patologie dell'occhio	Non noti: Visione offuscata.
Patologie cardiache	Non noti: Tachicardia, palpitazioni.
Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Non noti: Ispessimento delle secrezioni bronchiali.
Patologie gastrointestinali	Comuni: Bocca secca. Non noti: Disturbi gastrointestinali inclusi nausea e vomito.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non noti: Contrazioni muscolari.
Patologie renali e urinarie	Non noti: Difficoltà nella minzione, ritenzione urinaria.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Paracetamolo:

Fare riferimento alle linee guida locali per il trattamento del sovradosaggio di paracetamolo.

Il danno epatico è probabile negli adulti e negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno assunto quantità di paracetamolo più elevate 7,5 - 10 g. Si ritiene che quantità in eccesso di un metabolita tossico (di solito adeguatamente detossificate dal glutathione quando vengono ingerite dosi normali di paracetamolo), si leghino irreversibilmente al tessuto epatico.

L'ingestione di 5 g o più di paracetamolo può portare a danno epatico in pazienti che presentano fattori di rischio (vedere di seguito).

Il paracetamolo comporta un rischio di avvelenamento in particolare in soggetti anziani, bambini, pazienti con epatopatia, nei casi di alcolismo cronico e nei pazienti con malnutrizione cronica. Il sovradosaggio può essere fatale in questi casi.

Il rischio è maggiore se il paziente (fattori di rischio):

- è in trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, rifampicina, Erba di San Giovanni o altri farmaci che sono induttori degli enzimi epatici,
- assume regolarmente etanolo in eccesso rispetto alle quantità raccomandate,
- ha probabilmente un apporto ridotto di glutathione, ad esempio in caso di disturbi alimentari, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia.

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio di paracetamolo che compaiono nelle prime 24 ore sono pallore, iperidrosi, malessere, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Il danno epatico può non comparire fino a 48-72 ore dall'ingestione. Questa sintomatologia può includere epatomegalia, dolenza del fegato, ittero, insufficienza epatica acuta e necrosi epatica. È possibile un aumento di bilirubina ematica, enzimi epatici, INR, tempo di protrombina, fosfato ematico e lattato ematico. Questi eventi clinici associati a sovradosaggio di paracetamolo sono attesi, e tra questi si includono eventi fatali dovuti a insufficienza epatica fulminante o alle sue sequele.

Le seguenti sequele di una compromissione epatica acuta possono essere osservate in seguito a sovradosaggio con paracetamolo: sono considerate attese e possono essere fatali.

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso
Infezioni ed infestazioni	Infezione batterica Infezione micotica Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Coagulazione intravascolare disseminata Coagulopatia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia Ipofosfatemia Acidosi lattica Acidosi metabolica
Patologie del sistema nervoso	Edema cerebrale Coma (in seguito a massivo sovradosaggio di paracetamolo o a sovradosaggio multifarmaco) Encefalopatia
Patologie cardiache	Cardiomiopatia Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale Pancreatite
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Insufficienza multiorgano

*L'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, della quale dolore lombare, ematuria e proteinuria sono forti indicatori, può svilupparsi anche in assenza di grave compromissione epatica.

Trattamento

Il trattamento immediato è essenziale nella gestione del sovradosaggio di paracetamolo. Nonostante la mancanza di significativa e di precoce sintomatologia, il paziente deve essere trasferito urgentemente in ospedale per immediati controlli medici. I sintomi possono limitarsi a nausea o vomito e non riflettere quindi la gravità del sovradosaggio o il rischio di danno d'organo. Il trattamento deve avvenire in accordo alle linee guida stabilite; vedere la sezione sovradosaggio del British National Formulary (BNF).

Si consideri la somministrazione di carbone attivo entro 1 ora dall'avvenuto sovradosaggio. La concentrazione plasmatica di paracetamolo deve essere misurata 4 ore dopo l'ingestione (le concentrazioni precedenti non sono affidabili). È possibile somministrare N-acetilcisteina entro massimo 24 ore dall'ingestione di paracetamolo, benché il massimo effetto protettivo sia ottenibile entro 8 ore dall'ingestione. L'efficacia dell'antidoto si riduce drasticamente dopo questo lasso di tempo. Se necessario, l'antidoto N-acetilcisteina deve essere somministrato al paziente per via endovenosa in conformità con il regime posologico stabilito. Se vomitare non è un problema, la metionina orale può essere un'alternativa adeguata in caso di trattamento lontano dall'ospedale. Il trattamento di pazienti che manifestano una grave disfunzione epatica oltre 24 ore dall'ingestione deve essere discussa con il centro antiveleni National Poisons Information Service (NPIS) o con il reparto epatobiliare.

Pseudoefedrina:

A causa della natura di questo agente simpaticomimetico, il sovradosaggio porta a una stimolazione del sistema nervoso centrale. I sintomi sono irritabilità, irrequietezza, eccitazione, tremore, convulsioni, palpitazioni, ipertensione e difficoltà nella minzione. Gli effetti non sono correlati alla dose assunta a causa della sensibilità interindividuale alle proprietà simpaticomimetiche.

I sintomi di un effetto simpatomimetico sono:

Depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC); ad esempio sedazione, apnea, cianosi, coma.

Stimolazione del SNC (più probabile nei bambini): ad esempio insonnia, allucinazioni, convulsioni, tremori.

Oltre ai sintomi già citati come effetti indesiderati è possibile la comparsa anche dei seguenti sintomi: crisi ipertensiva, aritmie cardiache, debolezza e tensione muscolare, euforia, eccitazione, sete, dolore al torace, capogiri, tinnito, atassia, visione offuscata, ipotensione.

In caso di un sovradosaggio molto grave, occorre intervenire per controllare le convulsioni; diazepam può essere utilizzato come anticonvulsivante e sedativo. Occorre adottare misure per sostenere la respirazione. I beta-bloccanti possono essere utilizzati per limitare i possibili effetti indesiderati come tachicardia, aritmia e ipokaliemia.

Se necessario, si può tentare di rimuovere il farmaco eseguendo una lavanda gastrica.

Per accelerare l'eliminazione di pseudoefedrina, può essere utilizzata la dialisi o la diuresi acida. Può essere necessaria la cateterizzazione della vescica.

Trattamento

Devono essere adottate le misure necessarie per mantenere e sostenere la respirazione e per controllare le convulsioni. Nel caso eseguire una lavanda gastrica. Può essere necessaria la cateterizzazione della vescica. Se lo si desidera, l'eliminazione della pseudoefedrina può essere accelerata dalla diuresi acida o dalla dialisi.

Difenidramina:

In seguito al sovradosaggio negli adulti, i sintomi moderati sono stati associati a ingestione superiore a 300-500 mg, mentre i sintomi gravi sono stati associati a dosi superiori a 1 g di difenidramina.

I bambini possono essere maggiormente sensibili agli effetti di un sovradosaggio.

I sintomi da lievi a moderati di un sovradosaggio possono consistere in sonnolenza, iperpiressia, effetti anticolinergici (midriasi, bocca secca e arrossamento), tachicardia, ipertensione, nausea e vomito. Un'intossicazione moderata può causare la comparsa di agitazione, confusione e allucinazioni. Un sovradosaggio con dosi più elevate e soprattutto nei bambini può causare la comparsa di sintomi di eccitazione del SNC tra cui insonnia, nervosismo, tremori e convulsioni epilettiformi.

I sintomi gravi possono consistere in delirio, psicosi, attacchi epilettici, coma, ipotensione, intervallo QRS largo all'ECG e disritmie ventricolari, incluse torsioni di punta. Essi vengono in genere segnalati solo negli adulti in seguito a ingestione di grandi quantità. Rabdomiolisi e insufficienza renale possono raramente svilupparsi in pazienti con agitazione prolungata, coma o convulsioni. Possono verificarsi decessi in seguito a insufficienza respiratoria o a collasso circolatorio.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico e di supporto. Devono essere adottate misure per svuotare rapidamente lo stomaco (ad esempio una lavanda gastrica) e nei casi d'intossicazione acuta può essere utile la somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altre preparazioni per il trattamento del raffreddore

Codice ATC: R05X

Paracetamolo:

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico che aiuta ad alleviare dolori muscolari, altre manifestazioni

dolorose, mal di testa, mal di gola e febbre. Si ritiene che l'effetto terapeutico del paracetamolo sia correlato all'inibizione della sintesi delle prostaglandine, come conseguenza dell'inibizione delle cicloossigenasi. Una certa evidenza suggerisce che la sua azione inibitoria sulle cicloossigenasi a livello periferico sia inferiore rispetto a quella osservata a livello centrale. Le proprietà anti-infiammatorie del paracetamolo sono deboli. L'azione antipiretica del paracetamolo sembra derivare da un'azione diretta sui centri di regolazione del calore localizzati nell'ipotalamo. In questo modo si produce vasodilatazione periferica e di conseguenza perdita di calore.

Pseudoefedrina:

La pseudoefedrina ha attività simpaticomimetica diretta e indiretta ed è un decongestionante orale efficace a livello del tratto respiratorio superiore, usato in particolare per il trattamento della congestione nasale. La pseudoefedrina è meno potente dell'efedrina nel produrre sia tachicardia che innalzamento della pressione sistolica e meno potente nel causare la stimolazione del sistema nervoso centrale.

Difenidramina:

La difenidramina è un antistaminico che agisce come inibitore competitivo dell'istamina per i siti recettoriali sulle cellule effettrici ed è indicato per il trattamento del naso che cola e degli starnuti. È adatto per l'uso notturno poiché la difenidramina causa sonnolenza. Il composto possiede anche effetti antispasmodici, antitussivi, antiemetici, sedativi e secretolitici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Paracetamolo:

Assorbimento:

Il paracetamolo è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con il picco di concentrazioni plasmatiche ottenuto all'incirca tra i 30 e i 90 minuti dopo la somministrazione orale.

Distribuzione:

Il paracetamolo non è completamente disponibile alla circolazione sistemica in seguito a somministrazione orale poiché una proporzione variabile viene persa attraverso il metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità orale negli adulti sembra dipendere dalla quantità di paracetamolo somministrato che aumenta dal 63% dopo una dose da 500 mg a circa il 90% dopo l'assunzione di 1 o 2 g. Gli effetti si evidenziano entro 30 minuti e persistono per 4 e 8 ore. Meno del 50% si lega alle proteine. Il composto è ampiamente metabolizzato nel fegato a coniugati inattivi di acidi glucuronici e solfonici (saturabili) e ad un metabolita intermedio epatotossico (di primo ordine) dall'ossidasi a funzione mista P450. L'intermedio viene detossificato dal glutathione (saturabile). Meno del 4% è escreto immutato nelle urine.

Eliminazione:

L'emivita del farmaco di solito è compresa tra 2,75 - 3,25 ore, sebbene possa essere lievemente aumentata nella disfunzione epatica cronica o estesa in caso d'intossicazione acuta da paracetamolo.

Alcune evidenze suggeriscono che l'emivita sierica aumenti marcatamente e la clearance del paracetamolo diminuisca nei soggetti anziani fragili, immobilizzati rispetto ai soggetti giovani in forma. Non si ritiene tuttavia che le differenze nei parametri farmacocinetici osservate tra soggetti giovani in forma e soggetti anziani in forma abbiano un significato clinico.

Pseudoefedrina:

Assorbimento:

La pseudoefedrina viene assorbita rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. In seguito alla somministrazione di una dose orale di 60 mg a soggetti adulti sani, si è raggiunta una concentrazione plasmatica di 180 ng/ml entro circa 2 ore dalla somministrazione.

Eliminazione:

L'emivita plasmatica è di circa 5,5 ore. Quando l'urina è più acida, l'eliminazione urinaria è aumentata e

quindi l'emivita diminuisce. Viceversa, con l'aumento del pH urinario, l'eliminazione urinaria si riduce e l'emivita aumenta. La pseudoefedrina viene in parte metabolizzata nel fegato a seguito di una N-demetilazione a un metabolita attivo. L'eliminazione della pseudoefedrina e del suo metabolita avviene per lo più nelle urine.

Difenidramina:

Assorbimento:

La difenidramina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale. Le concentrazioni sieriche di picco si ottengono tra 2 e 2,5 ore dopo la somministrazione orale. La durata degli effetti è tra le 4 e le 8 ore.

Distribuzione:

Il farmaco è ampiamente distribuito in tutto il corpo, incluso il sistema nervoso centrale e circa il 78% è legato alle proteine plasmatiche. Si stima che il volume di distribuzione sia compreso tra 3,3 e 6,8 L/kg.

Eliminazione:

La difenidramina è soggetta a un esteso metabolismo di primo passaggio, due successive N-demetilazioni e l'ammina risultante viene quindi ossidata in un acido carbossilico. I valori di clearance plasmatica sono compresi tra 600 e 1300 ml/min e l'emivita di eliminazione terminale va da 3,4 a 9,3 ore. Una piccola parte del medicinale viene escreta inalterata nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, ove disponibili per ciascun componente, non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Non sono disponibili dati sull'uso di paracetamolo, pseudoefedrina e difenidramina in associazione.

Paracetamolo:

I test di mutagenicità in vitro e in vivo con paracetamolo sono limitati e mostrano risultati contrastanti che sono insufficienti per determinare se il paracetamolo rappresenti un rischio mutageno per l'uomo. Esistono evidenze limitate di cancerogenicità del paracetamolo negli animali da esperimento. In seguito a somministrazione cronica di 500 mg/kg/die di paracetamolo si sono potuti rilevare nei ratti, tumori delle cellule epatiche.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzano standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Pseudoefedrina:

Gli studi di reprotossicità nei topi e nei ratti trattati con pseudoefedrina cloridrato (~ 15 mg/kg) non hanno rivelato alcuna indicazione di tossicità materna o fetale o teratogenicità. In seguito alla somministrazione di una dose tossica per la madre, la pseudoefedrina cloridrato ha indotto fetotossicità (ridotto peso fetale e ossificazione ritardata) nei ratti. Non sono stati condotti studi di fertilità o studi peri-postnatali con pseudoefedrina cloridrato.

Difenidramina:

Negli studi elettrofisiologici in vitro, la difenidramina ha bloccato il canale del potassio rettificante ritardato rapido e ha aumentato la durata del potenziale d'azione in concentrazioni superiori alle concentrazioni terapeutiche per un fattore di circa 40. Pertanto, la difenidramina può potenzialmente provocare aritmie in presenza di ulteriori fattori concomitanti (vedere paragrafi 4.5 e 4.9).

Il potenziale mutageno della difenidramina è stato studiato in indagini in vitro. I test non hanno mostrato effetti mutageni rilevanti. Indagini a lungo termine su ratti e su topi non hanno fornito alcuna evidenza di un potenziale cancerogeno.

Sono stati osservati effetti embriotossici in conigli e in topi con dosi giornaliere superiori a 15- 50 mg/kg di peso corporeo; tuttavia, non vi era alcuna evidenza di effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa gialla (GIORNO):

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Copovidone

Diossido di silicio colloidale

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosio

Talco (E553b)

Triacetina (E1518)

Pigmento perlescente su base di mica (miscela di: Silicato di potassio e alluminio (E555)–[mica] e diossido di titanio (E171))

Ossido di ferro giallo (E172)

Compressa blu (NOTTE):

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Copovidone

Diossido di silicio colloidale

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosio

Talco (E553b)

Triacetina (E1518)

Pigmento perlescente su base di mica (miscela di: Silicato di potassio e alluminio (E555)–[mica] e diossido di titanio (E171))

Indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.

Il blister contiene 12 compresse giorno e 4 compresse notte, che si presenta come un blister trasparente, con film in polivinilcloruro (PVC)/aclar (PCTFE) e foglio di alluminio, imballato in astucci di cartone.

Confezioni: 16 compresse rivestite con film (12 compresse giorno e 4 compresse notte in blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROCTER & GAMBLE S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta, 11 - 00144 Roma

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 046545012 - "compresse rivestite con film" 12 compresse giorno + 4 compresse notte in blister pvc/aclar/al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2024