

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олигрип Ден 500 mg/60 mg таблетки  
Олигрип Нощ 500/25 mg филмирани таблетки  
Olygrip Day 500 mg/60 mg tablets  
Olygrip Night 500/25 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бяла (дневна) таблетка съдържа 500 mg парацетамол (*paracetamol*)  
60 mg псевдофедрин хидрохлорид (*pseudoephedrine hydrochloride*)

Всяка синя (Нощна) таблетка съдържа 500 mg парацетамол (*paracetamol*)  
25 mg дифенхидрамин хидрохлорид (*diphenhydramine hydrochloride*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

#### Дневна таблетка

Бяла двойноизпъкнала таблетка с продълговата форма с дължина 15,8-16,1 mm, ширина 8,4-8,7 mm и дебелина 6,5-6,8 mm с делителна черта от едната страна и гравирани надпис „A7C“ от двете страни на делителната черта. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

#### Нощна таблетка

Филмирана таблетка (таблетка).

Сини, кръгли и двойноизпъкнали таблетки без мирис с диаметър 12,6-13 mm и дебелина 5,6 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Олигрип Ден и Нощ е показан за краткотрайно симптоматично лечение на назална и синусова конгестия, свързана със симптоми на настинка и грип като напр. болка, главоболие и/или повишена температура през деня в комбинация със симптоми, причиняващи трудно заспиване, преди лягане.

Олигрип е показан при възрастни и юноши на възраст от 15 до 17 години.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**Възрастни и юноши над 15 години:**

Трябва да се приемат четири таблетки дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукт: - Приложение 1	
Към Рег. №	20200248
Разрешение №	BG/MAMK-52647
Одобрение №	11.12.2020



Една бяла таблетка (парацетамол и псевдоефедрин) да се приема през 4 до 6 часа през деня (една таблетка сутрин, на обед и следобед). Не приемайте повече от 3 бели дневни таблетки за 24 часа.

Една синя таблетка (парацетамол и дифенхидрамин) трябва да се приема вечер.

**Не приемайте Нощните таблетки през деня.**

Пациентите трябва да се консултират със своя лекар или фармацевт, ако симптомите продължават повече от 3 дни или се влошават (вж. Точка 4.4).

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

#### **Деца и юноши под 15 години**

Не се препоръчва за деца и юноши под 15 години.

#### **Старческа възраст**

Опитът показва, че обикновено е подходяща обичайната дозировка, както при възрастни. При изтощени, обездвижени хора в старческа възраст, или при пациенти в старческа възраст с бъбречно или чернодробно увреждане може да бъде подходящо намаляване на броя или честотата на приложение.

Максималната дневна доза не трябва да надхвърля 60 mg/kg/ден (до максимално 2 g парацетамол на ден) в следните ситуации, освен ако не е предписана от лекар:

- Тегло под 50 kg
- Хроничен алкохолизъм
- Дехидратация
- Хронично недोхранване

#### **Чернодробно увреждане**

При пациенти с чернодробно увреждане или със синдром на Gilbert дозата трябва да се намали или интервалът на дозиране да се удължи.

Дневната доза не трябва да надхвърля 2 g парацетамол/ден, освен ако не е предписано от лекар.

#### **Бъбречно увреждане**

Трябва да се внимава, когато Олигрип Ден и Нощ се прилага при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Препоръчва се, когато се дава парацетамол на пациенти с бъбречно увреждане, да се намалява дозата и да се увеличава минималният интервал между всяко приложение до най-малко 6 часа, освен ако не е предписано друго от лекар. Вижте таблицата по-долу:



Възрастни:

Скорост на гломерулна филтрация	Доза
10-50 ml/min	500 mg през 6 часа
<10 ml/min	500 mg през 8 часа

#### 4.3 Противопоказания

Олигрп Ден и Нощ е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към парацетамол, псевдоефедрин, дифенхидрамин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Едновременна употреба с други симпатикомиметични деконгестанти, бета блокери или инхибитори на моноамино оксидазата (ИМАО) или в рамките на 14 дни от спиране на лечение с ИМАО (вж. Точка 4.5). Едновременната употреба на ИМАО може да предизвика повишение на кръвното налягане или хипертонична криза.
- сърдечносъдово заболяване, включително хипертония
- захарен диабет
- феохромоцитом
- хипертиреозидизъм
- закритоъгълна глаукома
- тежка степен на бъбречно увреждане
- задръжка на урината при пациенти с риск от развитие на дихателна недостатъчност.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Парацетамол трябва да се прилага внимателно при следните обстоятелства (вж. Точка 4.2)

- Чернодробно увреждане
- Хроничен алкохолизъм
- Бъбречно увреждане ( $GFR \leq 50 \text{ ml/min}$ )
- Синдром на Gilbert (фамилна нехемолитична жълтеница)
- Едновременно лечение с лекарствени продукти, засягащи чернодробната функция
- Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност
- Хемолитична анемия
- Глутатионова недостатъчност
- Дехидратация
- Хронично недохранване
- Тегло под 50 kg
- Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчва продължителната или честа употреба.

Пациентите трябва да се съветват да не приемат едновременно други продукти, съдържащи парацетамол.

Приемът на множество дневни дози наведнъж може да увреди тежко черния дроб. В такива случаи трябва незабавно да се търси лекарска помощ.



Трябва да се внимава, когато продуктът се използва при наличие на тежка степен на чернодробно увреждане или умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (особено при съпътстващо сърдечносъдово заболяване). Рисковете от предозиране са по-големи при хора с нециротично алкохолно заболяване на черния дроб. Пациентите с чернодробно заболяване трябва да се консултират с лекар преди употреба.

По принцип, лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, трябва да се приемат само в продължение на няколко дни без съвет на лекар или на зъболекар и не във високи дози.

Ако възникне висока температура или признаци на вторична инфекция или ако симптомите продължават повече от 3 дни, трябва да се направи консултация с лекар.

Реакции на свръхчувствителност, включително кожни обриви, ангиоедем и анафилаксия, се съобщават много рядко с парацетамол (вж. Точка 4.8).

Сериозни кожни реакции, като напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), се съобщават много рядко при пациенти, получаващи парацетамол. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците на сериозни кожни реакции и употребата на лекарството трябва да се преустанови при първата поява на кожен обрив или някакъв друг признак на свръхчувствителност.

Тежки кожни реакции като напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) може да възникнат с продукти, съдържащи псевдофедрин. Тази остра пустулозна ерупция може да възникне в рамките на първите 2 дни на лечение с повишена температура и многобройни, малки, предимно нефоликуларни пустули, появяващи се върху обширен едематозен еритем, локализирани главно в кожните гънки, торса и горните крайници. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно. Ако се появят признаци и симптоми като напр. пирексия, еритем или множество малки пустули, приложението на това лекарство трябва да се преустанови и при необходимост да се предприемат подходящи мерки.

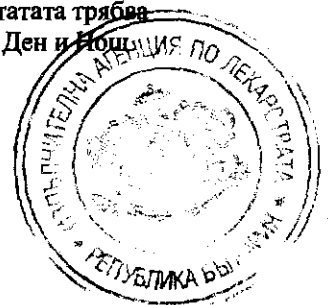
#### Исхемична оптична невропатия

Случаи на исхемична оптична невропатия се съобщават при приложение на псевдофедрин. Псевдофедрин трябва да се преустанови при възникване на внезапна загуба на зрение или намалена зрителна острота като напр. скотоми.

Въпреки че псевдофедрин практически няма пресорни ефекти при нормотензивни пациенти, това лекарство трябва да се използва внимателно при пациенти, приемащи антихипертензивни средства, трициклични антидепресанти или други симпатикомиметични средства (като напр. средства, потискащи апетита, и амфетамин-подобни психостимуланти). Трябва да се наблюдават ефектите на единична доза върху кръвното налягане на такива пациенти, преди да се препоръча многократно лечение или лечение без наблюдение.

Пациенти с тироидно заболяване, които получават тироидни хормони, не трябва да приемат псевдофедрин, освен ако не е назначен от лекар.

Пациенти със затруднение при уриниране поради увеличение на простатата трябва да се съветват да се консултират с лекар, преди да използват Олигрип Ден и Нощ таблетки.



Този продукт може да действа като церебрален стимулант, като предизвиква хиперпирексия, тремор и епилептиформени конвулсии. Трябва да се внимава, когато се използва при пациенти с епилепсия.

Ако възникне някоя от следните реакции, този продукт трябва да се спре:

- халюцинации
- безпокойство
- нарушения на съня.

Да се използва внимателно при оклузивно съдово заболяване.

Псевдоэфедрин може да индуцира положителни резултати при някои антидопингови тестове.

Дифенхидрамин може да засили седативните ефекти на депресантите на централната нервна система. Пациентите трябва да се съветват да избягват употребата на алкохол, седативи и транквилизатори, докато приемат този продукт (вж. Точка 4.5).

Едновременната употреба на други продукти, съдържащи парацетамол или деконгестанти, с Олигрин Ден и Нощ може да доведе до предозиране и поради това трябва да се избягва.

Само за Нощните таблетки: Може да се предизвика сънливост. Пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини, ако са засегнати (вж. Точки 4.7 и 4.8). Трябва да се избягват алкохолните напитки.

Само за Нощните таблетки: Пациентите трябва да се съветват да не ги употребяват едновременно с друг продукт, съдържащ дифенхидрамин.

Указаната доза не трябва да се надвишава.

Употребата при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал трябва да се избягва.

Едновременната употреба на лекарствени продукти, които също удължават QT интервала или водят до хипокалиемия, трябва да се избягва (вижте също точки 4.5, 4.9 и 5.3).

В случай на предозиране трябва да се потърси незабавна лекарска помощ, дори ако се чувствате добре. Моля прочетете внимателно приложената листовка.

В случай на предозиране трябва да се потърси незабавна лекарска помощ поради риск от необратимо чернодробно увреждане (листовка).

Не приемайте едновременно с други продукти, съдържащи парацетамол.

Да се употребява само при категорична необходимост.

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Псевдофедрин**

##### **ИМАО и/или ОИМАО:**

Псевдофедрин оказва своите вазоконстрикторни свойства като стимулира  $\alpha$ -адренергичните рецептори и измества норадrenalина от невронните депа. Тъй като ИМАО възпрепятстват метаболизма на симпатикомиметичните амини и повишават натрупването на освобождаващ се норадrenalин в адренергичните нервни окончания, ИМАО може да потенцират пресорния ефект на псевдофедрина.

Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти, приемащи моноаминови инхибитори или в рамките на 14 дни от спирането на лечението с тях, поради наличие на повишен риск от хипертонична криза (вж. точка 4.3).

**Симпатикомиметични средства:** Едновременната употреба на Олигрин Ден и Нощ с трициклични антидепресанти или симпатикомиметични средства (като напр. деконгестанти, средства, потискащи апетита, и амфетамин-подобни стимуланти), които възпрепятстват катаболизма на симпатикомиметичните амини, може понякога да предизвика повишение на кръвното налягане.

**Антихипертензивни средства:** Поради съдържанието на псевдофедрин това лекарство може да антагонизира хипотензивното действие на антихипертензивните лекарства, които възпрепятстват симпатиковата активност, включително бретилиум бетанид, гванетидин, резерпин, дебризоквин, блокери на адренергичните неврони и бета блокери.

**Моклобемид:** риск от хипертонична криза.

Поради съдържанието на псевдофедрин едновременната употреба на това лекарство с окситоцин или сърдечни гликозиди може да предизвика съответно риск от хипертония или повишен риск от ритъмни нарушения.

Когато се използва едновременно с ерго алкалоиди (ерготамин и метизергид), този продукт може да повиши риска от ерготизъм.

**Антихолинергични лекарства:** Този продукт може да потенцира ефектите на антихолинергичните средства, напр. някои психотропни лекарства (като трициклични антидепресанти) и атропин, като предизвика тахикардия, сухота в устата, стомашно-чревни нарушения, напр. колика, задръжка на урината и главоболие.

**Анестетици:** Едновременната употреба с халогенирани анестетици, като напр. хлороформ, циклопропан, халотан, енфлуран или изофлуран, може да провокира или влоши камерни аритмии.

##### **Парацетамол**

Хроничната консумация на алкохол може да повиши хепатотоксичността при предозирание на парацетамол и може да е допринесла за острия панкреатит, съобщен при един пациент, който е предозирал парацетамол. Острият прием на алкохол може да понижи способността на човек да метаболизира големи дози парацетамол, чийто плазмен полуживот може да бъде удължен.



Употребата на лекарства, които индуцират чернодробни микрозомални ензими, като напр. антиконвулсанти и перорални контрацептиви, може да повиши метаболизма на парацетамол, което води до понижени плазмени концентрации на парацетамол и ускорено елиминиране.

Скоростта на абсорбция на парацетамол може да се повиши от лекарства, стимулиращи стомашно-чревния мотилитет, като напр. метоклопрамид или домперидон, а абсорбцията да се намали от лекарства, които забавят изпразването на стомаха, и от колестирамин.

Антикоагулантният ефект на варфарин и други кумарини може да се засили при продължителна редовна употреба на парацетамол, което се изразява с повишен риск от кървене; инцидентният прием не оказва значителен ефект.

#### **Дифенхидрамин**

Дифенхидрамин може да потенцира ефектите на алкохол и други депресанти на ЦНС.

Трябва да се избягва едновременната употреба на лекарствени продукти, които също удължават QT интервала (напр. антиаритмични лекарства клас IA и III, някои антибиотици, антималярийни лекарства, невролептици) или които водят до хипокалиемия (напр. някои диуретици) (вижте също точки 4.4, 4.9 и 5.3).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Липсват или има ограничени данни от употребата на комбинация на дифенхидрамин, парацетамол и псевдоефедрин при бременни жени. Олигрип Ден и Нощ не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза от лечението за майката не надхвърля всеки възможен риск за развиващия се плод.

Парацетамол: Голям обем данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност. Епидемиологични проучвания върху неврологичното развитие при деца, експонирани на парацетамол *in utero*, показват неубедителни резултати. Ако е клинично необходимо, парацетамол може да се използва по време на бременност обаче в най-ниската ефективна доза за най-кратката възможна продължителност и с най-ниската възможна честота.

При прилагане на белязани дози на майката парацетамол преминава през плацентата във феталното кръвообращение още 30 минути след приема и се метаболизира ефективно от плода чрез сулфатна конюгация.

Псевдоефедрин: Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на псевдоефедрин хидрохлорид намалява притока на майчина кръв към матката, но клиничните данни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността.

Дифенхидрамин: Въз основа на проучванията при животни не се очаква дифенхидрамин да повиши риска от вродени малформации (вж. точка 5.3). Липсват обаче достатъчно добре контролирани проучвания при бременни жени. Известно е, че дифенхидрамин преминава през плацентата. Употребата на седращи антихистамини по време на третото тримесечие може да доведе до нежелани реакции в новороденото.



## **Кърмене**

### Парацетамол

Парацетамол се екскретира в кърмата в ниски концентрации (0,1% до 1,85% от дозата, приета от майката).

### Псевдоефедрин

Псевдоефедрин се разпределя и се концентрира в кърмата и може да засегне кърмачето (раздразнителност, прекомерен плач и променен модел на сън). До 0,7% от еднократна доза 60 mg псевдоефедрин може да се разпредели в кърмата за 24 часа. Концентрациите на псевдоефедрин в млякото са от 2 до 3 пъти по-високи от тези в плазмата. Профилът на лекарствена концентрация мляко/плазма показва ниска степен на свързване с протеините, въпреки че липсват данни за свързването с протеините в плазмата при хора. Данни от проучване при кърмещи майки, приемащи 60 mg псевдоефедрин през 6 часа, показват, че от 2,2 до 6,7% от максималната дневна доза (240 mg) може да постъпи в кърмачето от кърмещата майка.

### Дифенхидрамин

Дифенхидрамин преминава през плацентата и се екскретира в кърмата, но нивата не се съобщават. Въпреки че се счита, че нивата не са достатъчно високи след терапевтични дози, за да се засегне кърмачето, употребата на дифенхидрамин по време на кърмене не се препоръчва. Новородените или недоносените кърмачета показват повишена чувствителност към антихистамини.

Следователно, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Олигрип Ден и Нощ, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### **Фертилитет**

Липсва информация относно ефектите на това лекарство върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Олигрип Ден и Нощ повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Олигрип Ден и Нощ може да предизвика сънливост. Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Клинични изпитвания**

Липсват плацебо-контролирани проучвания с достатъчно данни за нежеланите събития на комбинацията от дифенхидрамин, парацетамол и псевдоефедрин. Следните нежелани събития се съобщават от  $\geq 1\%$  от участниците в рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания с дифенхидрамин като единична съставка, псевдоефедрин като единична съставка, дифенхидрамин/парацетамол или парацетамол/псевдоефедрин и са включени като нежелани реакции в съответната им информация за безопасност: замаяване, сънливост, сухота в устата, гадене, астения, безсъние и нервност.





**Постмаркетингови данни:**

Нежеланите лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговия опит с дифенхидрамин, парацетамол, псевдоефедрин или с комбинацията, са представени по-долу. Честотите са представени в съответствие със следната конвенция:

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$

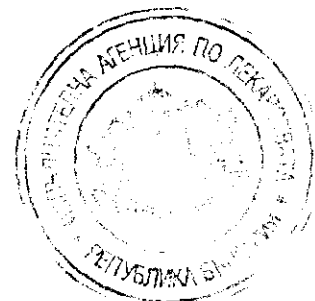
Редки  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$

Много редки  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас	Нежелано събитие	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция, свръхчувствителност	С неизвестна честота
Изследвания	Повишено кръвно налягане; повишени трансаминази <sup>†</sup>	С неизвестна честота
Психични нарушения	Тревожност, състояние на обърканост, еуфорично настроение, халюцинация, раздразнителност	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Ажитация, нарушена координация, конвулсия, главоболие, парестезии, психомоторна хиперактивност, седация, нарушения на съня, тремор, сънливост	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Размазано зрение, исхемична оптична невропатия	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Сърцебиене, тахикардия, аритмия	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дискомфорт в гърдите, сухота в гърлото, назална сухота, диспнея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, запек, диария, диспепсия, повръщане	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, сърбеж, сърбящ обрив, уртикария, ангиоедем, сериозни кожни реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Задръжка на урината, дизурия	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нарушения на кръвта, кръвни дискразии като напр. тромбоцитопения и агранулоцитоза се съобщават след употреба на парацетамол, но не са непременно причинно-следствено свързани с лекарството	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна дисфункция	С неизвестна честота

Не са установени разлики между профилите на безопасност при възрастните и педиатричните пациенти.



† При някои пациенти, приемали белязани дози парацетамол, може да се наблюдава ниско ниво на повишение на трансaminaзите; тези повишения не се придружават от чернодробна недостатъчност и обикновено отзвучават при продължаване на терапията или при преустановяване на парацетамола.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### **Парацетамол**

Моля, направете справка с местните ръководства за лечение на предозиране на парацетамол.

Предозирането на парацетамол може да доведе до чернодробно увреждане, които може да бъде летално.

Предозирането на парацетамол може да причини хепатоцелуларна некроза с вероятност за индуциране на пълна и необратима некроза, водеща до хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия, които може да доведат до кома и смърт. Едновременно са наблюдавани повишени нива на чернодробните трансaminaзи (AST, ALT), лактат дехидрогеназата и билирубина заедно с повишени нива на протромбина, които може да възникнат 12 до 48 часа след приложението.

Настъпването на чернодробно увреждане е вероятно при възрастни и юноши, които са приели повече от препоръчителното количество парацетамол. Счита се, че излишните количества на един токсичен метаболит се свързват необратимо с чернодробната тъкан.

Някои пациенти може да са изложени на повишен риск от чернодробно увреждане при парацетамолова токсичност:

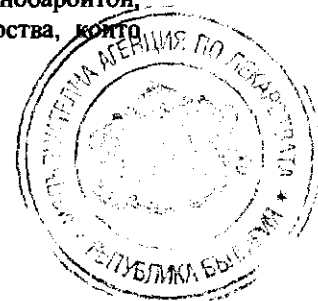
Рисковите фактори включват:

пациенти с чернодробно заболяване

пациенти в старческа възраст

малки деца

пациенти, получаващи продължително лечение с карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, жълт кантарион или други лекарства, които индуцират чернодробни ензими.



пациенти, които редовно консумират етанол над препоръчаните количества  
пациенти с изчерпване на глутатиона, напр. хранителни нарушения, кистична  
фиброза, HIV инфекция, гладуване, кахексия.

### **Симптоми**

Симптомите на предозиране на парацетамол обикновено се появяват в рамките на първите 24 часа и може да се състоят от бледост, хиперхидроза, неразположение, гадене, повръщане, анорексия и коремна болка или пък пациентите може да бъдат безсимптомни.

Чернодробното увреждане може да не се прояви до 48 до 72 часа след приема. То може да включва хепатомегалия, чернодробна болезненост, жълтеница, остра чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза. Билирубинът в кръвта, чернодробните ензими, INR, протромбиновото време, фосфатите и лактатите в кръвта може да бъдат повишени. Тези клинични събития, свързани с предозирането на парацетамол, се считат очаквани, включително летални събития, дължащи се на фулминантна чернодробна недостатъчност или нейните последствия.

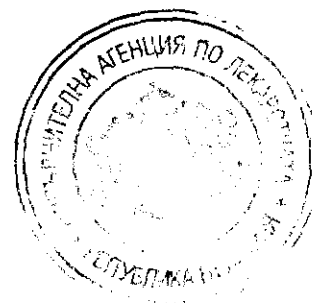
Следните последствия на острата чернодробна недостатъчност, свързани с предозиране на парацетамол (възрастни и юноши:  $\geq 12$ -годишна възраст:  $> 7,5$  g в рамките на 8 часа), се считат очаквани и може да бъдат летални.

Очаквани последствия от острата чернодробна недостатъчност, свързана с предозиране на парацетамол:

<b>Системо-органен клас (СОК)</b>	<b>Нежелани събитие</b>
Инфекции и инфестации	Бактериална инфекция Микотична инфекция Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Коагулопатия Дисеминирана вътресъдова коагулация Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия Хипофосфатемия Лактатна ацидоза Метаболитна ацидоза
Нарушения на нервната система	Мозъчен оток Кома (при масивно предозиране на парацетамол или предозиране на множество лекарства) Енцефалопатия
Сърдечни нарушения	Кардиомиопатия Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кръвоизлив Панкреатит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Полиорганна недостатъчност

\* Може да се развие също и остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза.

Съобщава се също и за сърдечни аритмии и панкреатит.



### ***Лечение***

Незабавно приемане в болница.

Кръвно изследване за определяне на началната плазмена концентрация на парацетамола. В случай на единично остро предозиране плазмената концентрация на парацетамола трябва да се измери 4 часа след приема. Трябва да се има предвид приложение на активиран въглен, ако предозирането на парацетамол е настъпило в рамките на предходния час.

Антидотът N-ацетилцистеин трябва да се приложи възможно по-скоро в съответствие с националните указания за лечение.

Трябва да се приложи симптоматично лечение.

### **Псевдофедрин**

#### ***Симптоми***

Предозирането може да доведе до:

Нарушения на метаболизма и храненето: хипергликемия, хипокалиемия

Психични нарушения: стимулиране на ЦНС, безсъние, раздразнителност, безпокойство, тревожност, агитация, объркване, делир, халюцинации, психози

Нарушения на нервната система: гърчове, тремор, вътречерепен кръвоизлив, включително вътремозъчен кръвоизлив, сънливост при деца

Нарушения на очите: мидриаза

Сърдечни нарушения: сърцебиене, тахикардия, рефлекторна брадикардия, надкамерни и камерни аритмии, ритъмни нарушения, миокарден инфаркт

Съдови нарушения: хипертония, хипертонична криза

Стомашно-чревни нарушения: гадене, повръщане, исхемичен инфаркт на червата

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: рабдомиолиза

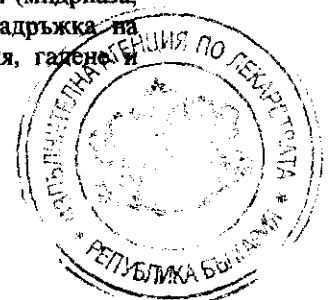
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: остра бъбречна недостатъчност, затруднено уриниране

#### ***Лечение***

Трябва да се предприемат мерки за поддържане и подпомагане на дишането и контрол на гърчовете. Ако е показано, трябва да се извърши стомашна промивка. Може да се наложи катетеризация на пикочния мехур. При желание елиминирането на псевдофедрин може да се ускори с кисела диуреза или с диализа.

### **Дифенхидрамин**

Леки до умерени симптоми - Сънливост, антихолинергичен синдром (мидриаза, зачервяване на кожата, повишена температура, сухота в устата, задръжка на урината, намалени шумове в червата), тахикардия, лека хипертония, гадене и



повръщане са чести след предозиране. Ажитация, объркване и халюцинации може да се развият при умерена степен на отравяне.

**Тежки симптоми** - Ефектите може да включват делир, психоза, гърчове, кома, хипотония, разширяване на QRS и камерни ритъмни нарушения, включително torsades de pointe, но обикновено те се съобщават само при възрастни след масивен прием. Рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност може да се развият рядко при пациенти с продължителна ажитация, кома или гърчове. Смърт може да настъпи в резултат на дихателна недостатъчност или циркулаторен колапс.

Лечението на предозирането трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Може да бъдат полезни мерки за стимулиране на бързото изпразване на стомаха (като напр. индуцирано повръщане или стомашна промивка), а в случаи на остро отравяне активиран въглен. Интравенозното приложение на физостигмин може да бъде ефективно за антагонизиране на тежки животозастрашаващи антихолинергични симптоми, но употребата му е спорна.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

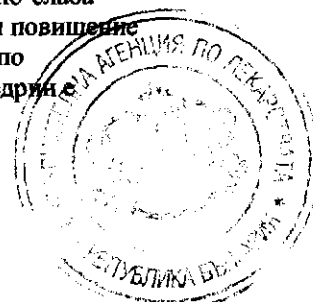
АТС код: N02BE51

Монотерапията с отделните активни вещества (парацетамол, псевдоефедрин и дифенхидрамин) е утвърдена за облекчаване на болка и повишена температура и симптоми на настинка и грип.

**Парацетамол:** Парацетамол е утвърден ефективен аналгетик и антипиретик, който се използва за намаляване на болка и повишена температура, свързани с настинка и грип. Счита се, че терапевтичните ефекти на парацетамол са свързани с инхибиране на синтеза на простагландините в резултат на инхибиране на циклооксигеназата. Има известни данни, че той е по-ефективен инхибитор на централната отколкото на периферната циклооксигеназа. Парацетамол има само слаби противовъзпалителни свойства. Антипиретичното действие на парацетамол изглежда се дължи на директно действие върху хипоталамичните терморегулиращи центрове, което води до периферна вазодилатация и последваща загуба на топлина. Парацетамол е лекарство, което се понася много добре в терапевтични дози до 4 g/ден при възрастни. Нежеланите събития с парацетамол са редки и обикновено леки. Основното притеснение относно безопасността, свързано с употреба на парацетамол, е чернодробната му токсичност, особено след предозиране.

Употребата на парацетамол в терапевтични дози обикновено се счита за безопасна, без специфични рискове при педиатрични пациенти. Парацетамол се предпочита пред салицилатите за лечение на болка и повишена температура при деца, тъй като употребата му не е свързана с поява на синдром на Reye.

**Псевдоефедрин:** Псевдоефедрин е ефективен деконгестант, често използван при лечение на настинка и грип. Псевдоефедрин има пряка и непряка симпатикомиметична активност и е ефективен деконгестант на горните дихателни пътища при перорално приложение. Псевдоефедрин е със значително по-слаба мощност от ефедрина по отношение на предизвикване на тахикардия и повишение на систоличното кръвно налягане и със значително по-слаба мощност по отношение на стимулиране на централната нервна система. Псевдоефедрин е



лекарство, което се понася много добре в терапевтични дози до 240 mg/ден при възрастни. Потенциално животозастрашаващите ефекти са много редки в нормални дози и не се съобщават тежки или необратими нежелани събития. Най-честите НС включват тахикардия, тревожност, безпокойство и безсъние; понякога възникват кожни обриви и задръжка на урината.

Клирънсът на псевдоефедрин е по-бърз при деца, което отразява по-малкия обем на разпределение и по-бързия вътрешен клирънс.

**Дифенхидрамин хидрохлорид:** Това е антихистамин, който се конкурира за хистаминовите клетъчни рецептори. Дифенхидрамин е ефективно антихистаминово лекарство с бронходилатиращо и противокашлично действие. Съединението притежава също антиспастични, антитусивни, антиеметични, седативни и секретолитични ефекти. Дифенхидрамин е лекарство, което се понася много добре в терапевтични дози до 300 mg/ден при възрастни. Счита се, че потенциално животозастрашаващите ефекти са много редки в нормални дози и не се съобщават тежки или необратими нежелани събития.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### **Парацетамол:**

**Абсорбция:** Парацетамол се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт, като максимални плазмени концентрации настъпват приблизително 30 до 90 минути след перорално приложение. Наличността на парацетамол в системното кръвообращение е непълна след перорално приложение, тъй като различен процент се е губи при метаболизма на първо преминаване.

**Разпределение:** Под 50% се свързват с протеините.

**Биотрансформация:** Съединението се метаболизира в голяма степен в черния дроб до неактивни конюгати на глюкуроновата и сулфоновата киселина (насищане) и до хепатотоксичен междинен метаболит (от първи порядък) посредством P450 оксидаза със смесени функции. Междинният метаболит се детоксифицира от глутатион (насищане). Под 4% се екскретират в непроменен вид в урината.

**Елиминиране:** Полуживотът на лекарството обикновено е в диапазона 2,75 – 3,25 часа, въпреки че може да бъде леко увеличен при хронично чернодробно заболяване или удължен до 12 часа при остро отравяне с парацетамол.

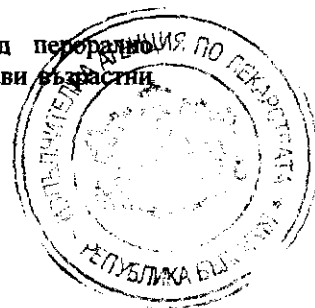
Някои данни показват, че серумният полуживот е удължен, а клирънсът на парацетамола е намален при изтощени, обездвижени хора в старческа възраст в сравнение с подвижни хора в старческа възраст. Клиничното значение на тези разлики обаче е неясно. Счита се, че наблюдаваните разлики във фармакокинетичните показатели между здрави млади хора и здрави хора в старческа възраст не са от клинично значение.

**Линейност/нелинейност:** Пероралната бионаличност при възрастни изглежда зависи от количеството на приложения парацетамол, като се увеличава от 63% след доза от 500 mg до близо 90% след 1 или 2 g.

**Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика:** Ефектите настъпват в рамките на 30 минути и продължават между 4 и 6 часа.

### **Псевдоефедрин:**

**Абсорбция:** Псевдоефедрин се абсорбира бързо и пълно след перорално приложение. След приложение на перорална доза от 60 mg на здрави възрастни



максимална плазмена концентрация от 180 ng/ml се постига приблизително 2 часа след приложението.

**Разпределение:** Видимият обем на разпределение на псевдоефедрин варира от 2,3 до 3,3 l/kg. До 0,7% от единична доза 60 mg псевдоефедрин може да се разпредели в кърмата за 24 часа. Концентрациите на псевдоефедрин в млякото са от 2 до 3 пъти по-високи от тези в плазмата. Този профил на лекарствена концентрация мляко/плазма показва ниска степен на свързване с протеините, въпреки че липсват данни за свързването с протеините в плазмата при хора. Данни от едно проучване на кърмещи майки, приемащи 60 mg псевдоефедрин през 6 часа, показва, че от 2,2 до 6,7% от максималната дневна доза (240 mg) може да премине в кърмачето от кърмеща майка.

**Биотрансформация:**

Псевдоефедрин се метаболизира частично в черния дроб чрез N-деметиране до активен метаболит. Псевдоефедрин и неговият метаболит се екскретират предимно в урината.

**Елиминиране:** Плазменният полуживот е приблизително 5,5 часа. Елиминирането с урината се ускорява, а полуживотът съответно се намалява, когато урината се подкиселява. Обратно, с повишаването на рН на урината елиминирането с урината се намалява и полуживотът се удължава.

**Линейност/нелинейност:** След перорално приложение на една таблетка 30 mg средна максимална плазмена концентрация от  $104 \pm 19$  ng/ml се достига за  $1,46 \pm 0,55$  часа. След перорално приложение на еднократна доза от 60 mg таблетки в две отделни проучвания средни максимални плазмени концентрации от  $180 \pm 30$  и  $232 \pm 30$  ng/ml се достигат след съответно  $1,94 \pm 0,86$  и  $1,96 \pm 0,62$  часа.

**Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика:** Симптомите на конгестия се подобряват значимо след еднократна перорална доза псевдоефедрин (60 mg капсула) в сравнение с плацебо след 60, 90, 120 и 150 минути от приложението.

**Дифенхидрамин хидрохлорид:**

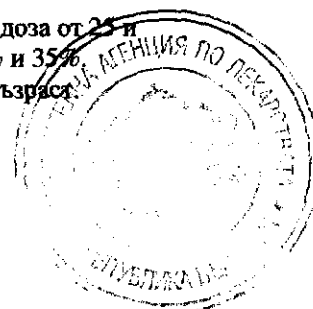
**Абсорбция:** Дифенхидрамин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт. Максимални серумни нива се достигат между 2 – 2,5 часа след перорална доза.

**Разпределение:** Лекарството се разпределя широко в организма, включително в ЦНС, като 78% се свързват с плазмените протеини. Изчисленият обем на разпределение е в диапазона 3,3 – 6,8 l/kg.

**Биотрансформация:** Дифенхидрамин се подлага на значителен метаболизъм на първо преминаване, две последователни N-метиления и полученият амин след това се оксидира до карбоксилна киселина.

**Елиминиране:** За дифенхидрамин се съобщават средни полуживоти на бета елиминиране от 8,5 и 11,5 часа при възрастни в проучвания, в които кръвни проби са вземани от 24 до 72 часа. Полуживотът е удължен до  $13,6 \pm 4,2$  h при хора в старческа възраст и до  $15,2 \pm 1,5$  h при възрастни с чернодробна цироза. Малко количество непроменено лекарство се екскретира в урината.

Средният перорален клирънс на дифенхидрамин при възрастни след доза от 25 и 50 mg е съответно 1041 и 1029 ml/min с коефициент на вариация 40% и 35%. Пероралният клирънс е с около 50% по-нисък при хора в старческа възраст.



Пероралният клирънс е 691 ml/min (32%) при деца на възраст от 2 до 11 години и е 1251 ml/min (43%) при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Линейност/нелинейност: Липсват данни.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика: Счита се, че антитусивните свойства на дифенхидрамин се дължат на централен механизъм, включващ мозъчния център на кашлицата. Тъй като обаче началото на статистически значима антитусивна активност настъпва не по-късно от 15 минути след прием на дифенхидрамин, това показва, че периферен механизъм на действие може също да допринася за ефективността на дифенхидрамин. Продължителността на активността е между 4 – 8 часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, налични за всеки отделен компонент, не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Липсват данни от употребата на парацетамол, псевдоефедрин и дифенхидрамин в комбинация.

Парацетамол: Липсват конвенционални проучвания при използване на актуалните стандарти за оценка на токсичността за репродукцията и развитието.

Псевдоефедрин: Проучвания за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове с псевдоефедрин хидрохлорид (15 mg/kg) не показват данни за майчина или фетална токсичност или тертогенност. В токсична за майките доза псевдоефедрин хидрохлорид индуцира фетотоксичност (намалено фетално тегло и забавена осификация) при плъхове. Проучвания на фертилитета или пери-постнатални проучвания не са провеждани с псевдоефедрин хидрохлорид.

Дифенхидрамин: В електрофизиологични проучвания *in vitro* дифенхидрамин блокира бързите калиеви канали, забавени изправители, и повишава продължителността на акционния потенциал. Дифенхидрамин може да притежава потенциал за предизвикване на аритмии при наличие на допълнителни допринасящи фактори (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.9).

При зайци и мишки са наблюдавани ембриотоксични ефекти при дневни дози над 15 – 50 mg/kg телесно тегло, липсват обаче данни за тератогенни ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Всяка бяла (ДНЕВНА) таблетка съдържа:

Прежелатинизирано царевично нишесте  
Повидон К30  
Кросповидон  
Стеаринова киселина  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат





Всяка синя (НОЩНА) таблетка съдържа:

**ЯДРО**

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат

Хидроксипропил целулоза

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кроскармелоза натрий

Стеаринова киселина (прах)

Магнезиев стеарат

#### **ФИЛМОВО ПОКРИТИЕ**

Опадрай синьо 02Н205000

Съдържащо:

Хидроксипропилметил целулоза

Индигокармин (Е132)

Титанов диоксид (Е171)

Пропилен гликол

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

3 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковка:

Картонена опаковка с 16 таблетки: 12 „ДНЕВНИ“ таблетки, поставени в непрозрачен блистер от PVC/PVDC и 4 „НОЩНИ“ таблетки, поставени в непрозрачен блистер от PVC/PVDC.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>**

Няма специални изисквания

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

McNeil Healthcare (Ireland) Ltd.

Airton Road, Tallaght

Dublin 24

Ирландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер:.....



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

.....

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2020

