

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caffetin Cold Plus comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg, bromhidrat de dextrometorfan 15 mg și acid ascorbic 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate de formă oblongă, biconvexe, lungime aprox. 20 mm, lățime aprox. 8 mm, de culoare albastră, cu linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru ameliorarea simptomelor de răceală și gripă (cefalee, mialgii, dureri faringiene, congestie nazală, febră și tuse iritativă).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza recomandată este de un comprimat de patru ori pe zi. Se pot lua două comprimate deodată.

Intervalul de timp între administrări nu trebuie să fie mai mic de patru ore.

Doza maximă unică este de 2 comprimate, în timp ce doza zilnică trebuie limitată la maximum 2 comprimate de patru ori pe zi (8 comprimate în 24 ore).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele de Caffetin Cold Plus pot fi luate cu sau fără alimente.

Administrarea medicamentului nu trebuie să continue mai mult de 5 zile fără recomandarea medicului.

Insuficiență hepatică

Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, în special dacă este asociată cu o afecțiune cardiovasculară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipertensiune arterială severă sau coronaropatie.

Insuficiență hepatică sau insuficiență renală severă.

Utilizare la pacienți care urmează sau care au urmat un tratament cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) în ultimele 2 săptămâni.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă precauție la pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, cardiopatie, hipertiroidism, presiune intraoculară crescută sau hipertrofie de prostată, și, de asemenea, la persoane vârstnice sau debilitate.

A se utiliza cu precauție la pacienți cu tulburări ale funcției hepatice:

-insuficiență hepatocelulară ușoară până la moderată (inclusiv sindromul Gilbert),

-insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9),

-hepatită acută

-tratament concomitent cu medicamente care modifică funcțiile hepatice.

Trebuie evitat consumul de alcool etilic și cafeină.

Pseudoefedrină

Colită ischemică

Au fost raportate cazuri de colită ischemică la administrarea de pseudoefedrină. Dacă apar dureri abdominale bruște, sângerare rectală sau alte simptome ale colitei ischemice, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să se adreseze unui medic.

Reacții cutanate grave

Pot apărea reacții cutanate grave, cum sunt pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP), la medicamentele care conțin pseudoefedrină. Această erupție cutanată pustuloasă poate să apară în primele 2 zile de tratament, cu febră și pustule mici, numeroase, mai ales non-foliculare, care apar pe un eritem edematos larg răspândit și localizate în principal la nivelul pliurilor cutanate, trunchiului și extremităților superioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. În cazul în care se observă semne și simptome cum sunt pirexia, eritemul sau multe pustule mici, administrarea Caffetin Cold Plus trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate dacă este necesar.

Dextrometorfan

Au fost raportate cazuri de abuz și dependență de dextrometorfan. Se recomandă precauție specială la adolescenți și adulți tineri, precum și la pacienții cu abuz de medicamente sau substanțe psihoactive în antecedente.

Dextrometorfanul este metabolizat de izoenzimele citocromului hepatic P450-CYP 2D6. Activitatea acestei enzime este determinată genetic. Aproximativ 10% din populația generală sunt metabolizatori

lenți ai CYP2D6. Metabolizatorii lenți și pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP2D6 pot prezenta efecte exagerate și/sau prelungite ale dextrometorfanului. Prin urmare, se impune prudență la pacienții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6 sau care utilizează inhibitori ai CYP2D6 (vezi și pct. 4.5).

Sindromul serotoninergic

A fost raportată apariția efectelor serotoninergice, inclusiv dezvoltarea unui sindrom serotoninergic potențial letal, în cazul administrării concomitente a dextrometorfanului cu medicamente cu efect serotoninergic, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicamentele care influențează metabolizarea serotoninei (incluzând inhibitorii monoaminoxidazei (MAO)) și inhibitorii CYP2D6.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mentale, instabilitate vegetativă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

În cazul în care se suspectează instalarea sindromului serotoninergic, tratamentul cu Caffetin Cold Plus trebuie întrerupt.

Efecte asupra testelor de laborator

Caffetin Cold Plus poate interfera cu rezultatele testelor antidoping la atleți.

Caffetin Cold Plus nu este destinat utilizării la copii cu vârste sub 12 ani.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

Medicamentele inductoare ale enzimelor microzomale hepatice, cum sunt alcool etilic, barbiturice, anticonvulsivantele cum sunt fenitoină, fenobarbital, metilfenobarbital și primidonă, rifampicina, inhibitorii monoaminoxidazei și antidepresivele triciclice pot amplifica hepatotoxicitatea paracetamolului, în special în cazurile de supradozaj.

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi scăzută de medicamentele anticolinergice (de exemplu glicopiriniu, propantelină) și crescută de metoclopramidă sau domperidonă, iar absorbția poate fi redusă de colestiramină. Isoniazida reduce clearance-ul paracetamolului, cu o posibilă potențare a acțiunii acestuia și/sau toxicitate, prin inhibarea metabolizării la nivelul ficatului. Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor medicamente cumarinice poate fi amplificat de utilizarea zilnică, prelungită, a paracetamolului, cu creștere a riscului de sângerare; dozele administrate ocazional nu au niciun efect semnificativ. Probenecidul reduce clearance-ul paracetamolului prin inhibarea conjugării cu acidul glucuronic.

Utilizarea cu regularitate a paracetamolului poate reduce metabolizarea zidovudinei (risc crescut de neutropenie).

Pseudoefedrina

Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminooxidază (MAO) precum și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina crize de hipertensiune arterială severă, cefalee, hiperpirexie și aritmii cardiace severe. Acționând ca simpatomimetic, pseudoefedrina stimulează eliberarea de norepinefrină prin acțiune indirectă, în timp ce inhibitorii MAO cresc simultan cantitatea de norepinefrină din neuronii adrenergici, prin inhibarea degradării catecolaminelor. Utilizarea în asociere crește în exces cantitatea de norepinefrină disponibilă și potențează activitatea sistemului nervos simpatic.

Administrarea pseudoefedrinei în asociere cu metildopa poate duce la tulburări ale reglării tensiunii arteriale, rezultând crize hipertensive.

Utilizarea dihidroergotaminei în asociere cu pseudoefedrină poate determina creșterea accentuată a tensiunii arteriale.

Utilizarea pseudoefedrinei în asociere cu alcalinizante ale urinei (cum este hidrogen carbonatul de sodiu) scade considerabil excreția de pseudoefedrină.

Dextrometorfan

Medicamentul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază (MAO) precum și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului cu inhibitori MAO. Utilizarea în asociere poate determina apariția unui sindrom serotoninic (greață, vărsături, hipertensiune arterială, crampe musculare, tremor, hiperpirexie, tulburări mentale, stop cardiac). Administrarea concomitentă de inhibitori MAO și dextrometorfan determină modificarea recaptării și a metabolismului catecolaminelor, precum și acumularea serotoninei în sistemul nervos central.

Inhibitori ai CYP2D6

Dextrometorfanul este metabolizat de CYP2D6 și suferă o metabolizare extinsă la primul pasaj. Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai izoenzimei CYP2D6 poate determina creșterea concentrațiilor de dextrometorfan din organism până la valori care depășesc de mai multe ori valorile normale. Aceasta determină creșterea riscului de apariție a efectelor toxice ale dextrometorfanului la pacienți (agitație, confuzie, tremor, insomnie, diaree și deprimare respiratorie), precum și de dezvoltarea sindromului serotoninergic. Printre inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP2D6 se numără fluoxetina, paroxetina, chinidina și terbinafina. În cazul utilizării concomitente a chinidinei, concentrațiile plasmatice ale dextrometorfanului au crescut până la de 20 de ori, ceea ce a determinat creșterea reacțiilor adverse la nivelul SNC ale medicamentului. Amiodarona, flecainida și propafenona, sertralina, bupropionul, metadona, cinacalcetolul, haloperidolul, perfenazina și tioridazina au de asemenea efecte similare asupra metabolismului dextrometorfanului. Dacă se impune utilizarea concomitentă de inhibitori ai CYP2D6 și dextrometorfan, pacientul trebuie monitorizat și poate fi necesară reducerea dozei de dextrometorfan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

Cu toate că pseudoefedrina și dextrometorfanul au avut o utilizare răspândită timp de mulți ani, nu există date specifice privind utilizarea lor în timpul sarcinii. Prin urmare se impun precauții când se evaluează beneficiul potențial al tratamentului mamei în comparație cu orice risc posibil pentru dezvoltarea fătului.

Alăptarea

Paracetamolul se excretă în laptele uman, însă nu într-o cantitate semnificativă clinic. Datele publicate disponibile nu contraindică alăptarea.

Pseudoefedrina este excretată în laptele matern și poate determina agitație și insomnie la copiii alăptați. De aceea medicamentul nu se recomandă în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Caffetin Cold Plus poate provoca amețeli, la unii pacienți și poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În general, frecvența apariției reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări gastro-intestinale

Rare: greață.

Necunoscută: colită ischemică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rar pot apărea reacții de hipersensibilitate, în special erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie.

Tulburări ale sistemului nervos

Rar pot apărea cefalee, xerostomie, iritabilitate, agitație, somnolență și amețeli.

Tulburări cardiace

Rar pot apărea hipertensiune arterială și aritmie cardiacă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rar: reacții alergice severe la nivel cutanat.

Necunoscută: reacții cutanate grave, inclusiv pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA).

În cazul apariției unor reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au luat paracetamol într-o doză unică de 10 g sau mai mult. Ingestia de paracetamol într-o doză unică de 5 g sau mai mult poate duce la afectarea hepatică la pacienții care prezintă factori de risc (vezi mai jos).

Factori de risc

În cazul în care pacientul:

(a) urmează un tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care sunt inductori enzimatici hepatici.

Sau

(b) consumă regulat alcool etilic, în exces față de cantitățile recomandate.

Sau

(c) este posibil să prezinte depleție de glutatation, de exemplu tulburări alimentare, fibroză chistică, infecție cu HIV, inaniție, cașexie.

(d) este un copil mic.

Sau

(e) are o boală hepatică.

Simptomele

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 de ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea hepatică poate deveni manifestă în decurs de 12 până la 48 de ore de la ingestie. Pot apărea modificări ale metabolizării glucozei și acidoză metabolică. În intoxicația severă, insuficiența hepatică poate evolua către encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral

și deces. Chiar și în absența afectării hepatice severe, se poate dezvolta insuficiența renală acută cu necroză tubulară renală, indicată marcat de dureri lombare, hematurie și proteinurie. Au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă și pancreatită.

După utilizarea prelungită a paracetamolului în doze mari, poate apărea hipopotasemia.

Abordarea terapeutică

Tratamentul imediat este esențial în abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol. Chiar în absența simptomelor precoce semnificative, pacienții trebuie să se adreseze de urgență unui spital, pentru îngrijiri medicale imediate. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și este posibil să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de afectare a organelor. Abordarea terapeutică trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale de tratament.

Dacă nu a trecut mai mult de 1 oră de la supradozaj, trebuie luat în considerare tratamentul cu cărbune activat. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la cel puțin 4 ore de la ingestie (concentrațiile plasmatică măsurate mai devreme nu sunt sigure). Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat în decurs de până la 24 de ore de la ingestia paracetamolului, însă efectul protector maxim este obținut în cazul administrării în decurs de până la 8 ore de la ingestie. Eficacitatea antidotului scade semnificativ după acest interval. Dacă este cazul, pacientului trebuie să i se administreze N-acetilcisteină pe cale intravenoasă, în conformitate cu schema terapeutică stabilită. Dacă vărsăturile nu sunt o problemă, metionina administrată oral poate reprezenta o alternativă terapeutică adecvată pentru pacienții din zonele îndepărtate, care nu au acces la un spital. Abordarea terapeutică a pacienților care prezintă disfuncție hepatică severă la mai mult de 24 de ore de la ingestie trebuie discutată cu instituții specializate sau cu secția de hepatologie.

Efectele hipertensive pot fi tratate cu un blocant al receptorilor alfa, administrat intravenos.

Pseudoefedrină

Simptome

După ingestia unei supradoze, reacțiile adverse sunt exacerbate, în special agitație, iritabilitate, tremor, halucinații, crampe musculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, greață și vărsături. Simptomele apar de obicei la 4 - 8 ore după ingestia unei supradoze, sunt tranzitorii și de obicei nu necesită tratament.

Tratament

Măsura care trebuie luată în primele 4 ore după ingestia unei supradoze acute, este golirea cavității gastrice. Cărbunele activat este eficient numai dacă este administrat după o oră de la ingestia supradozei. Dacă nu s-a produs afectarea renală, creșterea diurezei poate determina excreția substanței active din organism. Dacă sunt prezente semne de toxicitate cardiacă, se poate administra propranolol pe cale intravenoasă și diazepam, în caz de delir sau crampe musculare.

Dextrometorfan

Simptome și semne:

În caz de supradozaj cu dextrometorfan pot să apară greață, vărsături, spasme musculare, agitație, confuzie, somnolență, apatie, nistagmus, toxicitate cardiacă (tahicardie, ECG anormal, inclusiv prelungire a intervalului QTc), ataxie, psihoză toxică cu halucinații vizuale, hiperexcitabilitate.

În cazul unui supradozaj masiv, pot să apară următoarele simptome: comă, deprimare respiratorie, convulsii.

Abordare terapeutică:

- Pacienților asimptomatici care au ingerat doze de dextrometorfan mai mari decât cele recomandate în ultima oră li se poate administra cărbune activ.
- În cazul pacienților care au ingerat dextrometorfan și sunt sedați sau în comă, se poate lua în calcul administrarea de naloxonă, în dozele uzuale pentru tratamentul supradozajului cu opioide. Se pot utiliza benzodiazepine pentru convulsii și benzodiazepine și măsuri externe de scădere a temperaturii corporale pentru hipertermia din cadrul sindromului serotoninergic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide, paracetamol, combinații exclusiv psiholeptice, codul ATC: N02BE51.

Caffetin Cold Plus comprimate filmate conține paracetamol, un analgezic și antipiretic, clorhidrat de pseudoefedrină, un decongestiv oral și bromhidrat de dextrometorfan, un antitusiv. Medicamentul ameliorează concomitent câteva simptome care apar de obicei în timpul răcelii comune.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu a fost încă elucidat complet. Efectul analgezic este probabil un rezultat al inhibiției ciclooxigenazei și al sintezei de prostaglandine din sistemul nervos central. Paracetamolul nu prezintă aproape niciun efect asupra sintezei de prostaglandine de la nivelul inflamațiilor locale, astfel încât prezintă doar o acțiune ușoară antiflogistică. Datorită efectului redus asupra sintezei prostaglandinelor din țesuturile periferice, determină mai puține reacții adverse gastrointestinale, comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene.

Acțiunea antipiretică a paracetamolului rezultă din acțiunea directă asupra centrului regulator al temperaturii din hipotalamus. Paracetamolul crește indirect pierderea de căldură prin vasodilatația vaselor sanguine periferice și prin creșterea debitului sanguin și hipersudorație.

Pseudoefedrina este o amină simpatomimetică cu efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici. Acționează ca agonist al receptorilor β -adrenergici de la nivelul cordului și al musculaturii netede bronhice, și asupra receptorilor α -adrenergici periferici; acționează indirect asupra eliberării de neurotransmițători (norepinefrină) din neuronii adrenergici.

Efectul decongestiv este rezultatul acțiunii agoniste directe asupra receptorilor α -adrenergici din musculatura netedă vasculară de la nivelul mucoasei tractului respirator. Datorită constricției arteriolelor dilatate, fluxul sanguin și edemul mucoasei nasofaringiene sunt reduse, astfel senzația de congestie și hipersecreția nazală sunt diminuate.

Comparativ cu efedrina, stimulează receptorii β -adrenergici într-o măsură mai redusă. Pseudoefedrina are un efect ușor de stimulare al SNC. Administrată în doze terapeutice, practic nu crește tensiunea arterială.

Dextrometorfanul este un izomer D al levorfanolului, un analog al codeinei. Acționează la nivel central asupra centrului tusei, prin creșterea pragului reflexului de tuse. În acest mod, ameliorează tusea iritativă asociată iritației faringiene din timpul răcelii comune. Efectul antitusiv al substanței active este aproximativ echivalent cu al codeinei, dar dextrometorfanul nu prezintă un efect analgezic semnificativ, nu inhibă centrul respirator și nu determină dependență.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție

După administrarea orală paracetamolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 15 - 90 minute după administrare, depinzând de forma farmaceutică.

Biodisponibilitatea este de aproximativ 80%.

Distribuție

Paracetamolul este distribuit rapid și relativ uniform în organism. Volumul aparent de distribuție este de 0,8 - 1,36 l/kg. O cantitate mică de medicament se leagă de proteinele plasmatice (aproximativ 10%), exceptând supradozajul, când cantitatea legată de proteinele plasmatice este 20 - 50% din substanța activă.

Metabolizare

Paracetamol este metabolizat în principal în ficat, și, într-o proporție foarte mică, în tractul gastro-intestinal și rinichi.

Calea de metabolizare principală este prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric.

La doze uzuale, paracetamolul este metabolizat în sulfați și glucuronizi, în timp ce o cantitate mică de substanță activă este metabolizată în N-acetil-p-benzochinonimină, un metabolit foarte reactiv, toxic pentru hepatocite. După doze excesive de paracetamol, se formează cantități mari de benzochinonimină. După epuizarea rezervelor de glutatation din organism, metaboliții toxici în exces se leagă covalent de componenții celulari vitali, determinând necroză hepatică acută.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică variază între 1,5 și 3 ore (timpul de înjumătățire plasmatică mediu este 2,3 ore).

La vârstnici timpul de înjumătățire plasmatică mediu este același (2,17 ore), astfel încât nu este necesară ajustarea dozelor. În cazul bolilor hepatice cronice stabilizate, paracetamolul se poate administra în siguranță în dozele terapeutice. La pacienții cu insuficiență hepatică, unii autori recomandă prelungirea intervalului dintre doze.

O cantitate mică de paracetamol (2 - 5%) este excretată pe cale renală sub formă nemodificată; paracetamolul se excretă în principal în urină sub formă de glucuronizi (55 - 60%) și sulfați (30 - 35%). O cantitate foarte mică se excretă prin bilă. Aproximativ 90% din paracetamol este eliminat din organism în 24 ore.

Pseudoefedrină

Absorbție

După administrarea orală, pseudoefedrina este absorbită rapid și complet din tractul intestinal (>95%). Efectul decongestiv apare după 15 - 30 minute iar efectul maxim după 30 - 60 minute de la administrare, depinzând de forma farmaceutică.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este 2,4 - 2,6 l/kg.

Metabolizare

Pseudoefedrina este incomplet metabolizată în ficat, prin N-demetilare.

Eliminare

În 24 ore, 70 - 90% din doză este excretată în formă nemodificată prin urină; restul dozei se excretă sub formă de metaboliți. 1 - 6% din substanța activă este excretată sub forma metabolitului activ norpseudoefedrină, care stimulează sistemul nervos. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare depinde de pH-ul urinei. La pH = 5,5 - 6 acesta este de 9 - 16 ore, în urina alcalinizată poate fi prelungit până la 50 ore, în timp ce în urina foarte acidă se poate reduce la 1,5 ore.

Pseudoefedrina este excretată în lapte; concentrațiile substanței active excretate în lapte sunt de 2 - 3 ori mai mari decât cele plasmatice.

Deoarece pseudoefedrina și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală, la pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor.

Dextrometorfan

Absorbție

Dextrometorfanul este absorbit rapid după administrarea orală. Debutul efectului are loc în 15 - 30 minute; concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 2,5 ore. După o doză unică orală, durata efectului este de 5 - 6 ore.

Metabolizare

După administrarea orală, dextrometorfanul suferă o metabolizare rapidă și extinsă la primul pasaj hepatic. O-demetilarea controlată genetic (CYD2D6) este principalul factor al farmacocineticii dextrometorfanului la voluntarii umani.

Se pare că există fenotipuri distincte pentru acest proces oxidativ care generează proprietăți farmacocinetice foarte variabile printre subiecți. Dextrometorfanul nemetabolizat, împreună cu cei trei metaboliți demetilați morfinanici dextrorfan (cunoscut și ca 3-hidroxi-N-metil-morfinan), 3-hidroximorfinan și 3-metoximorfinan au fost identificați ca produși de conjugare în urină.

Dextrorfanul, care are și acțiune antitusivă, este metabolitul principal. La unii indivizi, metabolizarea decurge mai lent și dextrometorfanul nemetabolizat predomină în sânge și urină.

Eliminare

În primele 24 ore după o doză orală, peste 85% din medicament este excretat în urină sub formă de metaboliți liberi sau conjugați precum și o cantitate mică de substanță activă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dextrometorfanului este de 1,4 - 3,9 ore și cel al dextrorfanului este de 3,4 - 5,6 ore.

Deoarece metabolitul activ principal, dextrorfanul, este excretat pe cale renală, la pacienții cu insuficiență renală dozele trebuie ajustate.

Acid ascorbic

Absorbție

Acidul ascorbic este bine absorbit din tractul gastrointestinal.

Distribuție

Acidul ascorbic este larg distribuit în țesuturile organismului.

Metabolizare

Acidul ascorbic este oxidat reversibil la acid dehidroascorbic; o anumită cantitate este metabolizată în sulfat; se excretă în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doza orală letală (DL₅₀) de paracetamol la șoarece variază între 295 mg/kg și 1212 mg/kg și depășește 4 g/kg la șobolan. DL₅₀ aproximativă la administrarea i.v. de paracetamol la câine a fost de 826 mg/kg iar cea orală de 2404 mg/kg. Administrarea prelungită a unor doze extrem de mari (1 - 7 g/kg) de paracetamol a determinat leziuni hepatice și renale la animalele de laborator.

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Paracetamolul nu prezintă efecte mutagene sau carcinogene.

Efectele din studiile nonclinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de dozele maxime la om, ceea ce indică o relevanță clinică redusă.

Clorhidratul de pseudoefedrină este moderat toxic pentru animalele de laborator. Valorile DL₅₀ orale la șoarece au fost de 371 mg/kg; dozele parentale la iepure de 75 mg/kg, 371 mg/kg la șobolan și 400 mg/kg la șoarece nu au determinat decese. Substanța activă reduce creșterea în greutate la femelele gestante de șobolan și nu are efecte teratogene asupra fătului (reduce creșterea în greutate și are efect asupra osificării). Conform NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) și OSHA (Occupational Safety and Health Agency), clorhidratul de pseudoefedrină nu este carcinogenic. În literatura de specialitate nu sunt date referitoare la toxicitatea după administrarea de doze repetate și la mutagenitate.

DL₅₀ după administrarea orală și subcutanată a *bromhidratului de dextrometorfan* la animalele de laborator variază între 125 și 423 mg/kg, ceea ce indică o toxicitate moderată a substanței active. După administrarea intravenoasă valorile DL₅₀ au fost sub 30 mg/kg. Dozele mari de bromhidrat de dextrometorfan au efecte neuroprotective și neurotoxice (reducere generală a activității, convulsii, deprimare respiratorie) în timp ce 50% din doza eficientă nu a determinat tulburări de comportament.

Substanța are efect central în medulla oblongata prin creșterea pragului reflexului de tuse. Nu există date în literatura de specialitate despre toxicitatea după administrarea de doze repetate, asupra funcției de reproducere și mutagenitate. Conform NTP (National Toxicology Program), IARC (International Agency for Research on Cancer) și OSHA (Occupational Safety and Health Agency), bromhidratul de dextrometorfan nu este carcinogen.

Conform datelor menționate mai sus, efectele preclinice ale paracetamolului, clorhidratului de pseudoefedrină și bromhidratului de dextrometorfan au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de dozele maxime la om, ceea ce indică o relevanță clinică redusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidon pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Povidonă K30

Hipromeloză 5cP

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

Film

Opadry II Alb 85F18422

alcool polivinilic - parțial hidrolizat,

macrogol 3350,

dioxid de titan (E171),

talc.

Opadry II Albastru Alb 85F20400

alcool polivinilic - parțial hidrolizat,

macrogol 3350,

dioxid de titan (E171),

talc,

culoare FD&C Blue No.2/ Indigotin (carmin indigo, lac de aluminiu (E132)).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din film PVC/PVDC transparent și folie de Al a 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

INN-Farm d.o.o.
Maleševa ulica 14, 1000 Ljubljana, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12697/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.