

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bioflu Hot Drink 500 mg/200 mg/4 mg granule pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic cu granule conține paracetamol 500 mg, acid ascorbic 200 mg și maleat de clorfenamină 4,00 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 11,926 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală

Granule omogene de culoare alb-gălbui, cu miros slab caracteristic de lămâie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al răcelilor comune, rinitelor alergice și vasomotorii, stărilor gripale (pentru ameliorarea strănutului, rinoreei, congestiei nazale și sinusale, febrei, cefaleei și durerilor musculare).

Tratamentul cu antibiotice poate fi necesar în cazul apariției infecțiilor bacteriene.

Medicamentul este destinat utilizării de către adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 15 ani.

4.2 Doze și mod de administrare**Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 15 ani):**

1 plic Bioflu Hot Drink de 2-3 ori pe zi.

Intervalul între administrări trebuie să fie de cel puțin 4 ore.

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min), intervalul între administrări trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

Conținutul fiecărui plic se administrează cu o cantitate suficientă de apă fierbinte.

Pentru tratamentul stărilor gripale, este preferabilă administrarea acestui medicament cu apă fierbinte, seara, din momentul apariției primelor simptome.

4.3 Contraindicații

-hipersensibilitate la paracetamol, fenacetină sau alte antiinflamatoare (risc crescut de reacții alergice); hipersensibilitate la clorfenamină sau alte antihistaminice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

-deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază,

- insuficiență renală severă (riscul de reacții adverse renale poate fi crescut în cazul administrării prelungite de doze mari),
- tulburări uretro-prostatice cu risc de retenție urinară,
- glaucom cu unghi închis sau predispoziție la glaucom cu unghi închis; glaucom cu unghi deschis
- insuficiență hepato celulară,
- tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) non-selectivi vezi (4.5.),
- litiază renală oxalocalcică (doze mari-1 g acid ascorbic pe zi, timp îndelungat),
- copii cu vârsta sub 15 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă să nu se depășească dozele recomandate.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, tratamentul va fi întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă simptomele nu dispar după 5 zile.

Paracetamol

Se impun precauții în caz de alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatită virală (crește riscul hepatotoxicității) și în caz de insuficiență renală gravă (numai în tratamentul de lungă durată cu doze mari, în tratamentul ocazional fiind acceptabil).

Este necesară monitorizarea funcțiilor hepatice în cazul tratamentului de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene se va face la doze adaptate și se va evita administrarea pe termen lung.

Funcția renală trebuie monitorizată în caz de administrare prelungită sau de insuficiență renală, totuși cazuri de nefrotoxicitate datorită paracetamolului nu au fost raportate în condițiile administrării dozelor uzuale.

Maleat de clorfenamină

În caz de insuficiență renală gravă se impune prudență, datorită riscului de acumulare.

Clorfenamina se va administra cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (mai ales la hipertensivi), presiune intraoculară crescută, astm bronșic, ulcer gastro-duodenal, obstrucție pilorică și epilepsie.

Este necesară prudență la vârstnici.

Datorită creșterii efectului sedativ al antihistaminicelor de către consumul de băuturi alcoolice sau consumul de medicamente sedative (în special barbiturice) nu se recomandă administrarea concomitentă de Bioflu Hot Drink cu alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic (vezi 4.5.-

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Acid ascorbic

Se recomandă prudență la pacienții cu diabet zaharat, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD), hemocromatoză, anemie sideroblastică și talasemie.

Doze mari de acid ascorbic pot interfera cu testele de determinare a sângerărilor oculute și cu determinările serice ale glucozei.

Acest medicament conține 11,926 g de zahăr de zahăr pe plic, cantitate ce trebuie luată în calcul la consumul zilnic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Paracetamol

- *alcoolul* (consum cronic), *medicamentele inductoare enzimatic* (barbiturice, primidona, carbamazepina, hidantoina, rifampicina, sulfpirazona, estrogeni și contraceptive estro-progestative) și cele hepatotoxice cresc riscul afectării hepatice al dozelor mari sau tratamentului prelungit cu paracetamol.

De asemenea, riscul hepatotoxicității poate crește la asocierea cu *antifungice* derivați de imidazol, carmustină și înrudite, *doxorubicină* și înrudite, *izoniazida* și înrudite, *mercaptopurina*, *metotrexat*, *săruri de aur*;

- tratamentul cronic cu *barbiturice* sau *primidonă* scade efectul paracetamolului;
- dozele mari de paracetamol cresc efectul *anticoagulantelor cumarinice*, probabil prin reducerea sintezei hepatice de profactori ai coagulării; în cazul administrării dozelor mari de paracetamol (peste 2 g pe zi) pe perioade lungi este necesară monitorizarea timpului de protrombină; nu este necesar în cazul tratamentului ocazional sau celui cronic cu doze mici.

- asocierea paracetamolului cu *salicilați* sau alte antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung și la doze mari crește riscul de nefropatie, necroză papilară renală, cancer renal. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt. Diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

- *ciclosporina*: apare o creștere a potențialului nefrototoxic al ciclosporinei prin inhibiția de către paracetamol a sintezei de prostaglandine renale cu efect vasodilatator și deci protector renal.

Prin scăderea funcției renale poate apare astfel o creștere a concentrației ciclosporinei, cu accentuarea nefrotoxicității sale. Asocierea trebuie evitată.

- *agoniștii morfinici*, *antiacidele*, *cărbunele activat* și *anticolinergicele* scad viteza de absorbție a paracetamolului, dar nu și cantitatea totală absorbită;

-*fenicoli*: rezultatele clinice ale acestei interacțiuni sunt contradictorii. Poate să apară o formă reversibilă de deprimare medulară atunci când concentrațiile plasmatiche ale clorfenicolului depășesc un anumit nivel. Este necesară supraveghere clinică și hematologică.

- *interferoni*: paracetamolul poate scădea reacțiile adverse legate de administrarea interferonului.

Maleat de clorfenamină

Asocieri contraindicate:

- *alcool etilic*: crește efectul sedativ al clorfenaminei; în timpul tratamentului cu clorfenamină, trebuie evitat consumul de alcool etilic sau medicamente ce conțin alcool etilic;

-*sultoprida*: risc major de aritmii ventriculare, torsada vârfurilor;

- *IMAO*: administrarea concomitentă, poate prelungi și intensifica efectele secundare anticolinergice și deprimante ale sistemului nervos central (SNC) ale clorfenaminei, asocierea este contraindicată.

Asocieri care necesită prudență:

- *deprimante ale SNC* (antidepresive sedative, barbiturice, hipnotice, analgezice opioide, metadonă, neuroleptice, anxiolitice, alcool etilic): asocierea cu clorfeniramina crește riscul de deprimare centrală;

- *atropina și alte anticolinergice* (antidepresive triciclice, antiparkinsoniene, anticolinergice centrale, antispastice neurotrope, disopiramida, neuroleptice fenotiazinice) potențează efectele de tip parasimpatolitic (constipație, retenție urinară) prin efect aditiv cu clorfeniramină.

- *fenitoina*: s-au descris creșteri ale concentrației plasmatiche ale fenitoinii la pacienții tratați cu clorfenamină, probabil prin acțiunea acestuia de inhibare a metabolismului hepatic al fenitoinii. În plus, fenitoina stimulează metabolismul hepatic al substanței asociate, cu scăderea valorilor plasmatiche ale acesteia.

Acid ascorbic

Doze mari de acid ascorbic pot favoriza reabsorbția tubulară (scăzând eliminarea renală) a medicamentelor slab acide (barbiturice, sulfamide, salicilați) și pot crește eliminarea unor baze slabe (chinidina).

Acidul ascorbic administrat concomitent cu *deferoxamina*, crește toxicitatea tisulară a fierului.

Acidul ascorbic influențează acțiunea *celorlalte vitamine*; vitamina A (retinol) și vitamina C (acidul ascorbic) își stimulează reciproc biosinteza; acidul ascorbic și vitamina E (tocoferol) se protejează

reciproc față de acțiunea oxidanților, exercitându-și astfel funcțiile lor biologice în condiții favorabile; vitamina C influențează favorabil și acțiunea vitaminelor B.

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu absorbție deficitară a vitaminei B12, deoarece acidul ascorbic inactivează vitamina B12 din alimente.

La pacienții tratați cu *anticoagulante orale*, acidul ascorbic reduce timpul de protrombină.

Au fost raportate interacțiuni medicamentoase cu *celuloza* și *disulfiramul*.

Acidul ascorbic administrat în doze mari (mai mult de 2 g/zi) poate modifica testele biologice pentru dozarea creatininei și glucozei sanguine și urinare.

Acidul ascorbic interferează cu determinările transaminazelor și lactat-dehidrogenazelor serice.

Concentrațiile plasmatice ale bilirubinei pot fi reduse de acidul ascorbic, astfel ca prezența unei afecțiuni hepatice poate fi mascată.

Deoarece acidul ascorbic este un agent reducător puternic, el interferează cu testele de laborator bazate pe reacții de oxido-reducere:

Interacțiuni cu teste diagnostice

- determinarea glucozei în urină prin reactivul sulfat cupric (testul Benedict): concentrația poate fi fals crescută;
- determinarea glucozei în urină prin metoda oxidării glucozei (Tes-Tape);
- lactat-dehidrogenaza și transaminazele hepatice: concentrațiile lor serice pot fi scăzute dacă se administrează acid ascorbic în doze mai mari de 200 mg/zi;
- sângerari oculte: dozele mari pot determina rezultate fals-negative.

Interacțiuni cu teste de laborator

- concentrațiile serice de bilirubină pot fi crescute;
- pH-ul urinar poate fi scăzut de dozele mari de acid ascorbic;
- acid uric și oxalat urinar: concentrațiile pot fi crescute la pacienți care au primit doze mari de acid ascorbic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Numeroase date referitoare la administrarea la femeile gravide au indicat atât lipsa toxicității malformative, cât și a celei fetale/neonatale. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* nu prezintă rezultate concludente. Paracetamolul poate fi administrat în timpul sarcinii dacă este clinic necesar, totuși, trebuie utilizată doza eficientă cea mai mică, pentru cea mai scurtă durată și cu cea mai redusă frecvență de administrare posibile.

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

Datorită reacțiilor adverse pe care le are (de exemplu somnolență, sedare, confuzie, amețeală, tulburări de acomodare etc.), produsul poate influența capacitatea de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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).

Frecvența reacțiilor adverse asociate cu paracetamolul a fost estimată din raportările spontane după punerea pe piață și este prezentată în tabelul de mai jos.

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Reacții adverse</i>	<i>Frecvență</i>
---	------------------------	------------------

Tulburări hematologice și limfatică	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie Hipersensibilitate cutanată, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, edem angioneurotic și sindrom Stevens Johnson	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm la pacienții hipersensibili la acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare nesteroidiene	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Tulburări hepatice	Foarte rare

Frecvența reacțiilor adverse asociate cu maleatul de clorfenamină sunt prezentate în tabelul de mai jos.

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Reacții adverse</i>	<i>Frecvență</i>
Tulburări hematologice	Anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie (manifestate prin ulceratii la nivelul faringelui și febră, sângerări și echimoze neobișnuite, stare de oboseală și slăbiciune neobișnuită)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări neurovegetative	Sedare și somnolență, efecte atropinice (uscăciune a gurii, nasului și gâtului, constipație, tulburări de acomodare, midriază, palpitații, tulburări de micțiune); hipotensiune ortostatică, tulburări de echilibru, vertij, scăderea memoriei și capacității de concentrare, incoordonare motorie, tremor, confuzie, halucinații și, foarte rar, agitație, nervozitate, insomnie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Eritem, eczemă, prurit, purpură, urticarie, edeme, foarte rar edem Quincke, șoc anafilactic	Cu frecvență necunoscută

Frecvența reacțiilor adverse asociate cu acidul ascorbic sunt prezentate în tabelul de mai jos.

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Reacții adverse</i>	<i>Frecvență</i>
Tulburări renale	Litiază oxalică și urică.	Foarte rare
Tulburări digestive	Pirozis Diaree	Foarte rare

La pacienții cu deficit de G-6-PD, dozele mari de acid ascorbic pot provoca hemoliză.

Pacientul trebuie avertizat să întrerupă administrarea medicamentului la primele semne de reacții de hipersensibilitate, cutanate sau reacții adverse hepatice și să se prezinte imediat la medic.

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 la

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

Simptome:

Datele din literatura de specialitate au arătat că supradozajul acut al paracetamolului provoacă pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, hepatomegalie, icter, somnolență, confuzie, aritmii cardiace, hipotensiune arterială, transpirații profuze, stare de rău, putând evolua până la insuficiență hepato-renală acută. Totuși, adesea nu apar simptome sau semne precoce specifice supradozajului.

Manifestările clinice și modificările testelor de laborator provocate de hepatotoxicitate nu apar de obicei decât după 48 - 72 ore. Astfel, evoluția clinică a toxicității la paracetamol cuprinde 4 stadii:

- stadiul 1 (în primele 12 - 24 ore de la ingestia supradozei): greață, vărsături, anorexie, transpirații profuze;
- stadiul 2 (la 24 - 48 ore de la ingestie): starea clinică se ameliorează, dar încep să crească concentrațiile plasmatiche ale transaminazelor hepatice (TGO, TGP), bilirubinei și protrombinei;
- stadiul 3 (la 72 - 96 ore de la ingestie): hepatotoxicitatea este maximă;
- stadiul 4 (după 7 - 8 zile de la ingestie): pacientul revine la normal.

Doza minimă toxică de paracetamol este de 10 g (140 mg/kg), dar s-a raportat afectare hepatică chiar și după administrarea unei doze unice de 5,85 g. Doza minimă letală este de 15 g (200 mg/kg). Dacă s-a ingerat o doză de 150 mg/kg sau dacă doza ingerată nu poate fi determinată, se recomandă determinarea concentrației plasmatiche a paracetamolului cât mai curând posibil, dar nu mai devreme de 4 ore de la ingerare.

De asemenea, se recomandă efectuarea testelor hepatice repetat, la intervale de 24 ore.

Poate apărea encefalopatie hepatică (cu modificări ale funcțiilor cerebrale, confuzie, agitație sau stupoare), convulsii, deprimare respiratorie, comă, edem cerebral tulburări de coagulare, sângerări gastro-intestinale, coagulare intravasculară diseminată, hipoglicemie, acidoză metabolică, aritmii cardiace, colaps cardiovascular și deces.

Concentrații plasmatiche mai mari decât 300 $\mu\text{g/ml}$ la 4 ore după ingestie sunt întotdeauna asociate cu afectare hepatică, aceasta fiind minimă dacă concentrațiile plasmatiche la 4 ore sunt mai mici de 120 $\mu\text{g/ml}$. De asemenea, se poate suspecta hepatotoxicitate, dacă concentrația plasmatică de paracetamol la 12 ore după ingestie este mai mare de 50 $\mu\text{g/ml}$. În plus, dacă timpul de înjumătățire plasmatică este mai mare de 4 ore, este probabil să existe necroză hepatică, iar dacă este mai mare de 12 ore, este probabil să se instaleze comă hepatică.

Supradozajul cronic constând în administrarea zilnică de doze de 5 - 8 g de paracetamol timp de câteva săptămâni sau de doze de 3 - 4 g/zi timp de 1 an a determinat, de asemenea, afectare hepatică, precum și necroză tubulară renală și afectare miocardică acută. Necroza tubulară renală poate evolua până la insuficiență renală și este cel mai adesea asociată cu hepatotoxicitatea.

Supradozajul acut al clorfenaminei se manifestă prin agravarea efectelor anticolinergice, aritmii cardiace, deprimarea SNC cu sedare excesivă, fenomene paradoxale de stimulare a SNC (halucinații, convulsii) și hipotensiune arterială.

Tratament:

Tratamentul trebuie instituit rapid, chiar dacă manifestările sunt minore:

- Pentru scăderea absorbției se evacuează conținutul gastric prin provocarea de vărsături și lavaj gastric cu soluție izotonică de ser fiziologic, pentru accelerarea eliminării se folosește la nevoie hemodializă sau hemoperfuzia. Acestea pot fi benefice dacă N-acetilcisteina nu poate fi administrată în primele 24 ore după ingestia unei supradoze masive; pentru a crește eliminarea se poate administra un purgativ salin;
- Administrarea antidotului specific - N-acetilcisteina. În intoxicații grave se introduc intravenos 150 mg/kg (în 200 ml soluție glucozată izotonă) în decurs de 15 minute, apoi 50 mg/kg (în 500 ml) în 4 ore și ulterior 100 mg/kg (în 1000 ml) în următoarele 16 ore (deci un total de 300 mg/kg în 20 de ore). Este recomandat, ca N-acetilcisteina, să fie administrată cât mai curând posibil după ingestia

supradozei sau măcar în primele 24 de ore. În intoxicații ușoare se administrează metionina 2,5 g la intervale de 4 ore, până la o doză totală de 10 g;

- Monitorizarea pacientului, care include determinarea concentrațiilor plasmatice de Paracetamol la cel puțin 4 ore după ingestie (din cauză că determinările efectuate mai devreme de acest interval nu sunt relevante pentru evaluare corectă a riscului de hepatotoxicitate). Concentrații plasmatice inițiale de peste 150 μg/ml la 4 ore, 100 μg/ml la 6 ore, 70 μg/ml la 8 ore, 50 μg/ml la 10 ore, 20 μg/ml la 15 ore, 8 μg/ml la 20 de ore sau 3,5 μg/ml la 24 de ore după ingestie indică o posibilă hepatotoxicitate și necesitatea de a efectua întreaga schemă terapeutică cu N-acetilcisteină.

Dacă determinările inițiale indică concentrații plasmatice situate sub cele descrise anterior, atunci administrarea N-acetilcisteinei poate fi oprită. Cu toate acestea, unii clinicieni recomandă efectuarea mai multor determinări succesive pentru a afla concentrația plasmatică maximă și timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului înainte de a decide oprirea administrării N-acetilcisteinei;

- Efectuarea testelor funcționale hepatice (TGO, TGP, bilirubina, timpul de protrombină) la intervale de 24 ore pentru cel puțin 96 ore postingestie, dacă concentrațiile plasmatice de paracetamol indică risc de hepatotoxicitate; dacă nu sunt determinate anomalii în 96 de ore, nu sunt necesare alte determinări. Este necesară monitorizarea funcțiilor renală și cardiacă și administrarea unei terapii adecvate;

- Terapie suportivă, care constă în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, oxigenoterapie, corectarea hipoglicemiei și administrarea de vitamina K (dacă timpul de protrombină depășește 1,5xN) și de plasmă proaspătă congelată sau concentrația de factori de coagulare (dacă timpul de protrombină depășește 3xN); pentru tratamentul delirului și convulsiilor se administrează diazepam intravenos; hipokaliemia poate fi tratată la nevoie prin perfuzarea lentă a unei soluții diluate de clorură de potasiu, cu măsurarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

La pacienții la care ingestia voluntară de supradoză este cunoscută sau suspectată, este necesar un consult psihiatric.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice - antipiretice; anilide; combinații, codul ATC: N02BE51

Bioflu Hot Drink conține substanțe cu proprietăți antihistaminice H1 și analgezice - antipiretice, fiind indicat pentru ameliorarea congestiei nazale și sinusale, precum și a cefaleei, durerilor musculare și disconfortului general provocate de răceală, gripă sau alergii.

Bioflu Hot Drink acționează prin trei mecanisme:

-Paracetamol: acțiune analgezică-antipiretică ce ameliorează durerea și febra (cefalee, dureri musculare).

-Maleat de clorfenamină: acțiunea antihistaminică ce reduce congestia nazală, lăcrimarea ochilor, asociate adesea cu acestea și acționează asupra fenomenelor spasmodice de tipul strănutului.

-Vitamina C: completează necesarul de acid ascorbic al organismului și participă la unele reacții de oxidare celulară.

Paracetamolul este un derivat de para-aminofenol, fiind principalul metabolit activ al fenacetinei și acetanilidei, dar este mai puțin toxic la dozele recomandate uzual.

Paracetamolul este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerilor usoare până la moderate și ca antipiretic. Sediul și mecanismul acțiunii analgezice nu sunt pe deplin cunoscute. Acțiunea analgezică se bazează pe inhibarea sintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central și, în mai mică măsură, la nivel periferic. Acțiunea periferică poate, de asemenea, să se datoreze inhibării sintezei prostaglandinelor sau inhibării sintezei sau acțiunii altor substanțe care sensibilizează receptorii dureroși la stimularea mecanică sau chimică. Paracetamolul reduce febra probabil prin acțiune directă

la nivel central asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării, producând vasodilatație periferică cu creșterea fluxului sanguin la nivel cutanat, transpirație și pierdere de căldura. Acțiunea centrală implică probabil inhibarea sintezei prostaglandinelor în hipotalamus.

Paracetamolul inhibă acțiunea pirogenilor endogeni asupra centrilor termoreglatori.

Maleatul de clorfenamină este un derivat de alkilamină, cu efecte sedative slabe, activitate anticolinergică moderată, dar proprietăți antihistaminice marcate. Își exercită acțiunea antihistaminică prin antagonizarea competitivă a histaminei în ocuparea situsurilor receptorilor H1 de pe suprafața celulelor efectoare, dar nu se leagă de histamina pentru a o inactiva. Prin aceasta previne, dar nu inversează răspunsul mediat prin histamină. Clorfenamina nu blochează eliberarea histaminei, producția de anticorpi sau interacțiunea antigen - anticorp. Clorfenamina antagonizează, în grade variate, majoritatea efectelor histaminei, inclusiv urticaria și pruritul. Ea induce o ameliorare a congestiei nazale, rinoreei și strănutului datorită efectelor anticolinergice de diminuare a secrețiilor mucoase.

Acidul ascorbic (vitamina C) face parte din grupa vitaminelor hidrosolubile.

Funcțiile biologice ale acidului ascorbic sunt numeroase.

Deși influențează numeroase procese enzimatic, acidul ascorbic nu îndeplinește în țesuturi un rol enzimatic tipic, având funcții de substrat, cofactor, transportor etc.

Acidul ascorbic intervine în procesele metabolice în reacții de oxido-reducere, în biogeneza substanței celulare și a collagenului, a carnitinei și a catecolaminelor. Prin proprietățile reductoare și capacitatea sa de a forma chelați, acidul ascorbic intervine în metabolismul mineral, având o deosebită importanță în procesul absorbției, circulației și distribuției ionilor metalici la nivel tisular.

Acidul ascorbic are un rol important în metabolismul histaminei și are rol de modulator în biosinteza prostaglandinelor. Acidul ascorbic este implicat în funcțiile imunologice și antibacteriene ale leucocitelor, prin creșterea mobilității lor și protejarea membranei leucocitare față de agenții antioxidanți. Acidul ascorbic intervine în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor, favorizează depunerea calciului în oase și vindecarea fracturilor, crește rezistența capilarelor și grăbește vindecarea plăgilor; crește rezistența la infecții a organismului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția paracetamolului după administrare orală este rapidă și aproape completă de la nivelul tractului gastro-intestinal, având o biodisponibilitate medie de 88%.

Absorbția poate fi redusă dacă se administrează după o masă cu conținut ridicat de glucide și favorizată de ingestia unei cantități mari de lichid.

Maleatul de clorfenamină se absoarbe bine după administrarea orală, iar legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de 72%.

Acidul ascorbic se absoarbe bine din tubul digestiv. Absorbția este diminuată la cei cu hipoaciditate sau cu tranzit intestinal accelerat. La nivel intestinal, absorbția de vitamina C se realizează împotriva gradientului de concentrație, prin intermediul unui sistem de transport specific (transport activ). În cazul administrării unor doze mari de vitamina C, absorbția intestinală se realizează prin transport pasiv (difuzie).

Capacitatea maximă de absorbție intestinală este de 1200 mg în 24 de ore, la o doză de 3 g/zi.

Distribuție

Paracetamolul se distribuie rapid în mediile lichidiene. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 0,5 - 2 ore, iar în caz de supradoză absorbția este completă în 4 ore. Dozele uzuale cu efect analgezic (doze de până la 650 mg) realizează concentrații plasmatică de 5 - 20 μg/ml. Nu se poate face o bună corelație între concentrația plasmatică și efectul analgezic. Efectul maxim se manifestă la 1- 3 ore după administrarea orală, acțiunea paracetamolului durând 3 - 4 ore. Legarea de proteinele plasmatică este nesemnificativă la doze care produc concentrații plasmatică sub 60 μg/ml și poate să atingă valori moderate, ce variază între 20 -50% la doze mari sau toxice.

Concentrația plasmatică fiziologică a acidului ascorbic este de 0,7-1 μg/100 ml. Nu se depozitează în organism, fiind necesar un aport exogen continuu. S-a demonstrat că vitamina C traversează bariera fetoplacentară;

Metabolizare

Paracetamolul este extensiv metabolizat (aproximativ 90 - 95% din doză) în principal în ficat prin conjugare cu acid glucuronic, acid sulfuric și cisteină. O mică fracțiune (aproximativ 4%) este transformată prin intervenția citocrom P450 oxidazei până la un metabolit intermediar toxic care este în mod normal inactivat prin conjugare cu glutatationul hepatic și excretat în urină sub formă de conjugăți de cisteină și acid mercapturic. Când paracetamolul este administrat timp îndelungat sau pe perioadă scurtă în doze mari, depozitele de glutatation sunt epuizate, putându-se instala necroză hepatică. Acest metabolit este hepatotoxic și nefrototoxic. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 1 - 4 ore. Timpul de înjumătățire nu este modificat în caz de insuficiență renală, dar poate fi prelungit în caz de supradozaj acut, în anumite afecțiuni hepatice (ex: la cirotici), la vârstnici și la nou-născuți (2,2- 5 ore). Uneori, timpul de înjumătățire poate fi scurtat la copii.

Metabolizarea clorfenaminei se realizează la nivel hepatic prin sistemul citocromului P- 450. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 14 - 25 de ore. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 2 - 6 ore de la administrare, iar efectul maxim de 4 - 8 ore.

Eliminare

Paracetamolul se elimină pe cale renală, mai ales sub formă de metaboliți glucuronoconjugăți (60 - 80%) și sulfoconjugăți inactivi (20 - 30%). Paracetamolul este excretat și sub formă neschimbată în proporție de 2 - 4%.

Prin hemodializă se elimină 120 ml/min sub formă nemetabolizată, dar și metaboliții sunt, de asemenea, epurați rapid. Prin hemoperfuzie se elimină 200 ml/min, iar prin dializă peritoneală mai puțin de 10ml/min.

Eliminarea feniraminei se face pe cale renală sub formă de metaboliți, într-un interval de 24 ore de la administrare.

Acidul ascorbic se elimină prin urină atât sub formă nemodificată cât și sub formă de metaboliți: acid L(-)-dehidroascorbic, acid 2,3-dioxo-L-gluconic și acid oxalic, în proporții variabile. Pentru un aport zilnic normal de vitamina C (60-100 mg), principalul metabolit ce se regăsește în urina adultului sănătos este acidul oxalic (30-50) mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min), eliminarea paracetamolului și a metaboliților este întârziată.

Vârstnici: capacitatea de conjugare hepatică nu este modificată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității la reproducere și dezvoltare nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric anhidru
Zaharină sodică
Zahăr
Aromă de lămâie

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, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 plicuri unidoză din folie multistrat (hârtie/Al/PE) a câte 13,1 g granule pentru soluție orală.
Cutie cu 8 plicuri unidoză din folie multistrat (hârtie/Al/PE) a câte 13,1 g granule pentru soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOFARM S.A.
Str. Logofătul Tăutu Nr. 99,
Sector 3, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15173/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

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