

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

Revigrip Sinus 500 mg/30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg și clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă, formă oblongă, cu linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Revigrip Sinus este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerilor de intensitate ușoară-moderată (de exemplu cefalee, dureri în gât, dureri sinusale), al stărilor febrile, congestiei mucoasei nazale și hipersecreției nazale.

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul se administrează pe cale orală.

Adulți (inclusiv vârstnici) și adolescenți peste 12 ani:

Doza recomandată este de 2 comprimate filmate Revigrip Sinus de maxim 3 ori pe zi, la nevoie, pentru ameliorarea simptomelor. Intervalul minim între administrări este de 4 ore.

Nu se vor administra mai mult de 3 doze în 24 de ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la paracetamol și pseudoefedrină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Insuficiență hepatocelulară;

- Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;

- Insuficiență cardiacă decompensată;

- Hipertensiune arterială severă;

- Boală coronariană severă;
- Pacienți tratați cu un inhibitor de monoaminoxidază (IMAO).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a evita riscul unui supradozaj, se recomandă a nu se asocia cu alte preparate care conțin paracetamol.

Afecțiunile hepatice existente cresc riscul afectării hepatice datorate paracetamolului. Se recomandă prudență în cazul administrării paracetamolului la pacienții cu boli hepatice severe.

Se recomandă evitarea consumului de băuturi alcoolice în timpul tratamentului. Riscul supradozajului este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică nonalcoolică. În eventualitatea unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului chiar dacă este asimptomatic, din cauza riscului întârziat de afectare hepatică severă.

Se impun precauții în caz de insuficiență renală severă (în cazul tratamentului de lungă durată cu doze mari, vezi pct. 4.2).

Se recomandă monitorizarea funcțiilor hepatice în tratamentul de lungă durată și cu doze mari la pacienții cu leziuni hepatice preexistente.

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatone (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

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 Revigrip Sinus trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate dacă este necesar.

Pacienții trebuie să solicite sfatul medicului dacă durerile de cap devin persistente. De asemenea, pacienții trebuie să solicite sfatul medicului dacă suferă de artrite moderate și necesită tratament zilnic cu analgezice.

În studiile la animale, dozele mari de paracetamol au dus la atrofie testiculară și inhibarea spermatogenezei. Prin urmare, trebuie analizată oportunitatea tratamentului cu paracetamol la bărbați care urmează tratament pentru infertilitate.

Utilizarea la vârstnici

Pacienții vârstnici pot fi deosebit de sensibili la pseudoefedrină și pot avea insomnii sau halucinații.

Sportivi

Sportivii de performanță trebuie avertizați că substanța activă clorhidrat de pseudoefedrină poate determina pozitivarea testelor antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Efectele altor medicamente asupra paracetamolului

Administrarea în asociere a paracetamolului cu medicamente inductoare ale unor sisteme enzimactice hepatice, de exemplu anumite hipnotice și medicamente antiepileptice (printre altele glutetimidă, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și cu rifampicină, poate determina tulburări hepatice.

Consumul cronic de alcool etilic crește riscul afectării hepatice în cazul administrării de doze mari sau a tratamentului prelungit cu paracetamol.

Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării în asociere cu medicamente care conduc la încetinirea evacuării gastrice, de exemplu propantelină, absorbția poate fi încetinită și debutul efectului paracetamolului poate fi întârziat.

Colestiramina scade absorbția paracetamolului, dacă se administrează în prima oră de la ingestia de paracetamol.

Absorbția paracetamolului este accelerată de metoclopramidă și domperidonă.

Administrarea în asociere pe termen lung a paracetamolului cu AINS (în principal acid acetilsalicilic) în doză mare crește riscul de apariție a nefropatiei analgezice și a altor reacții adverse la nivel renal. Asocierea paracetamolului cu salicilați trebuie administrată pe termen scurt; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și crește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

Contraceptivele orale pot crește clearance-ul paracetamolului. De aceea, în timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă și sigură.

În cazul administrării în asociere a paracetamolului cu zidovudină a fost raportată o creștere a riscului de apariție a neutropeniei și hepatotoxicității. Prin urmare, acest medicament trebuie administrat în asociere cu zidovudină numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Probenecidul determină o scădere de aproximativ două ori a clearance-ului paracetamolului prin inhibarea conjugării acestuia cu acidul glucuronic. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de paracetamol în cazul tratamentului în asociere cu probenecid.

Efectele paracetamolului asupra altor medicamente

În cazul administrării cronice în asociere a warfarinei sau derivaților cumarinici cu paracetamol în doze mari (peste 2 g pe zi), a fost raportată o creștere a efectului anticoagulant, cu manifestări hemoragice. Prin urmare, este de preferat să se monitorizeze timpul de protrombină. Acest lucru nu este necesar în cazul tratamentului ocazional sau celui cronic cu doze mici de paracetamol.

În cazul administrării în asociere a paracetamolului cu lamotrigină, s-a raportat reducerea eficacității lamotriginei, datorită creșterii clearance-ului său hepatic.

Când se administrează paracetamol în asociere cu cloramfenicol, poate apărea o încetinire a excreției acestuia, asociată cu creșterea toxicității.

Interferențe cu testele serologice

Pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metoda oxidaze/peroxidaze sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinat prin testul fosfotungstic.

Creșterea timpului de protrombină și a valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică.

În cazul administrării concomitente, pseudoefedrina poate intensifica/crește efectele:

- salbutamol – forma farmaceutică de comprimate (exacerbează reacțiile adverse cardiovasculare); acest lucru nu exclude utilizarea cu precauție a salbutamolului ca bronhodilatator, în forma farmaceutică de aerosoli;
- efectele antidepresivelor, incluzând inhibitorii MAO;
- efectele altor medicamente simpatomimetice (inclusiv decongestionantele nazale).

În cazul administrării concomitente, pseudoefedrina poate reduce efectele:

- medicamentelor antihipertensive cum sunt: guanetidină, metildopa, beta blocante.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea paracetamolului la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la om și la animale nu au identificat niciun risc asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Studiile epidemiologice din timpul sarcinii nu au arătat apariția efectelor teratogene și fetotoxice datorate paracetamolului în dozele recomandate.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea paracetamolului în timpul sarcinii. Oricum, ca și pentru alte medicamente, se recomandă prudență în administrarea paracetamolului în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

La om, paracetamolul se excretă în lapte, dar la doze terapeutice nu este de așteptat apariția de efecte la nou-născuți/sugari alăptați.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate nonclinică au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Medicamentul nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme, organe și frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datele disponibile).

Reacții adverse legate de paracetamol

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: agranulocitoză (după utilizarea pe termen lung), purpură trombocitopenică și anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții alergice, în special erupție cutanată tranzitorie, urticarie și febră.

Tulburări hepatobiliare

Dozele de paracetamol mai mari de 7,5 g (pentru copii cu greutate de peste 140 mg / kg), pot cauza deteriorare hepatică; dozele mult mai mari cauzează necroza ireversibilă a ficatului.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: nefrită interstițială a fost raportată o dată după utilizarea pe termen foarte lung și în doze mari.

Reacții adverse legate de pseudoefedrină

Tulburări ale sistemului nervos central: stimulare a sistemului nervos central (insomnie, rar halucinații).

Tulburări cardiace: simptome cardiace (de exemplu tahicardie).

Tulburări vasculare: creștere a tensiunii arteriale, chiar și în caz de hipertensiune arterială controlată terapeutic.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem, urticarie, prurit, reacții cutanate grave, inclusiv pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA).

Tulburări renale și ale căilor urinare: retenție urinară, în special la pacienții cu hipertrofie de prostată. Au fost raportate hemoliză și anemie hemolitică la pacienții cu forme de deficit sever de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).

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

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se impune tratament medical imediat, chiar dacă nu sunt prezente manifestări clinice.

Factori de risc

- Dacă pacientul se află în tratament prelungit cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, medicamente pe bază de sunătoare sau alte medicamente inductoare enzimactice.
- Dacă pacientul consumă regulat alcool în exces.
- Dacă pacientul suferă de tulburări de alimentație, fibroză chistică, HIV, cașexie.

Simptomatologie

Manifestările intoxicației după administrarea de doze mari de paracetamol apar cu o latență de 24-48 de ore.

Dozele unice mai mari de 150 mg/kg provoacă fenomene hepatotoxice severe. Afectarea hepatică poate deveni aparentă după 12-48 de ore de la ingestie și este manifestă după 2-4 zile. Poate apărea o tulburare a funcției hepatice ca urmare a necrozei hepatice până la comă hepatică, cu posibil deces.

Pot să apară hipoglicemie, acidoză metabolică, aritmii, pancreatită, coagulare intravasculară diseminată. În cazurile grave, afectarea hepatică poate evolua spre insuficiență hepatică, encefalopatie, colaps cardiovascular, comă și deces.

Afectare hepatică este posibilă la adulții care au ingerat ≥ 10 g paracetamol, datorită formării unui metabolit toxic (detoxifiat de glutatation la dozele recomandate de paracetamol) care se leagă ireversibil de țesutul hepatic.

Independent de aceste tulburări, a fost descrisă, de asemenea, afectarea rinichilor datorită necrozei tubulare. Se poate produce necroză tubulară renală cu insuficiență renală, asociată sau nu hepatotoxicității.

În stadiul 1 (ziua 1) de intoxicație cu paracetamol au fost raportate: greață, vărsături, hipersudorație, somnolență și o senzație generală de rău; în stadiul 2 (ziua 2) starea subiectivă se ameliorează, cu toate acestea s-au raportat durere abdominală ușoară, hepatomegalie, creșterea valorilor serice ale transaminazelor și bilirubinemie, scurtarea timpului de tromboplastină (scăderea timpului Quick), oligurie; în stadiul 3 (începând din ziua 3) au fost înregistrate valori serice mari ale transaminazelor, icter, tulburări de coagulare, hipoglicemie și evoluție spre comă hepatică.

Tratament

Tratamentul supradozajului se instituie urgent, chiar dacă manifestările sunt minore.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie aplicat în prima oră după ingestie, dacă doza de paracetamol ingerat depășește 12 g sau 150 mg/kg.

Pentru reducerea absorbției se face evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături și lavaj gastric folosindu-se soluții cu cărbune activat, în primele 2-4 ore de la supradozaj.

Concentrațiile plasmatiche de paracetamol trebuie măsurate la 4 ore după ingestie sau mai târziu (măsurătorile efectuate mai devreme nu sunt relevante).

Poate fi necesară administrarea orală de metionină sau administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină care au efect benefic în următoarele 24 ore de la ingestie, acționând ca antidot prin neutralizarea metabolitului hepatotoxic al paracetamolului. Se recomandă instituirea unui tratament de susținere a funcțiilor vitale, a echilibrului hidro-electrolitic și a glicemiei.

Trebuie monitorizată funcția hepatică (ALAT, ASAT), timpul de protrombină și bilirubina, funcția renală și cardiacă.

Alte opțiuni pentru tratamentul intoxicației cu paracetamol în funcție de severitate, stadiu și simptome clinice utilizează măsurile de terapie intensivă.

În cazul intoxicației foarte severe se poate apela la hemodializă sau hemoperfuzie.

Pseudoefedrină

Reacțiile simpatomimetice exacerbate care apar în caz de supradozaj sunt: tahicardie, dureri toracice, agitație, hipertensiune arterială, wheezing sau respirație superficială, convulsii, halucinații.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: paracetamol; combinații excluzând psiholeptice, codul ATC: N02BE51.

Paracetamol

Mecanism de acțiune

Paracetamolul are proprietăți analgezice și antipiretice bine cunoscute, prin inhibarea ciclooxigenazei.

Se consideră că acțiunea analgezică și antipiretică a paracetamolului este determinată, cel puțin în parte, de inhibarea biosintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central.

Efectul analgezic și antipiretic este maxim la 1-3 ore și durează 3-4 ore de la administrare.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea analgezică se bazează pe inhibarea sintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos central și în mai mică măsură la nivel periferic. Alt efect constă în scăderea efectelor pirogenilor endogeni asupra centrului termoreglării de la nivelul hipotalamusului, în sensul corelării cu efectul antipiretic.

Acțiunea antiinflamatoare este foarte redusă, probabil datorită lipsei afinității pentru ciclooxigenaza din periferie.

Pseudoefedrină

Pseudoefedrina este un medicament simpatomimetic cu acțiune alfa-agonistă.

Pseudoefedrina este dextroizomerul efedrinei; ambele medicamente sunt la fel de eficace ca decongestionante nazale. Pseudoefedrina și efedrina stimulează receptorii alfa-adrenergici de la

nivelul musculaturii vasculare netede, constricția arteriolelor dilatate de la nivelul mucoasei nazale și reduc fluxul sanguin către zona congestionată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul se absoarbe rapid și aproape complet din tubul digestiv. Absorbția poate fi favorizată de ingestia unei cantități suficiente de lichid.

Distribuție

Paracetamolul se distribuie relativ uniform și rapid în toate țesuturile. Concentrațiile în sânge, salivă și plasmă sunt comparabile. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 25%. Substanța trece prin placentă, se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat, în principal, în ficat. Cele două căi principale de metabolizare sunt glucuronoconjugarea și sulfoconjugarea. Ultima cale de metabolizare este rapid saturabilă la administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice. O cale metabolică minoră, prin intermediul enzimelor citocromului P450, determină formarea unui compus intermediar (N-acetil benzochinonimină, un metabolit foarte reactiv, toxic pentru hepatocite) care, la dozele uzuale, este rapid detoxifiat de către glutatationul redus și eliminat în urină după conjugarea cu cisteină și acid mercaptopurinic. Totuși, în supradozajul sever, formarea acestui metabolit toxic este crescută.

Excreție

Excreția se realizează în principal, pe cale urinară. 90% din doza ingerată este eliminată renal în decurs de 24 ore, în principal, sub formă de glucuronoconjugată (60-80%) și sulfoconjugată (20-30%). Mai puțin de 5% din doză se excretă nemetabolizată.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2-3 ore.

Grupe speciale de pacienți

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

Vârstnici: capacitatea de conjugare hepatică nu este modificată.

Pseudoefedrină

Substanța este rapid absorbită. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 20-120 min. Volumul de distribuție este de 2 până la 3,3 l. Aproximativ 70-90% din medicament este excretat sub formă nemodificată prin urină. Primul pasaj de metabolizare este la nivel hepatic, iar norpseudoefedrina este principalul metabolit activ. Acest metabolit este excretat în urină în proporție de aproximativ 1% din doza de pseudoefedrină administrată la subiecții normali, dar poate ajunge la aproximativ 6% la pacienții cu afecțiuni cronice ce implică urină alcalină. Pseudoefedrina este excretată în laptele matern. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al medicamentului este de 5-6 ore, la un pH al urinei de 5 până la 6. Totuși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al medicamentului este dependent de pH-ul urinei - la pacienții cu afecțiuni cronice ce implică urină alcalină a fost raportată o valoare de 50 ore iar la pacienții cu urină foarte acidă a fost raportată o valoare de 1,5 ore. Procedurile convenționale de hemodializă sunt foarte puțin eficiente pentru eliminarea pseudoefedrinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină PH 102

Polivinilpirolidonă K30

Amidonglicolat de sodiu tip A

Talc

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Opadry II white 85F18422

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol/PEG 3350

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25⁰ C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Labormed-Pharma SA

B-dul Theodor Pallady, nr.44B

Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15274/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024

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