

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bioflu Plus, capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține paracetamol 250,00 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30,00 mg, bromhidrat de dextrometorfan 10,51 mg corespunzător la bromhidrat de dextrometorfan anhidru 10,00 mg și maleat de clorfenamină 2,00 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol 39,3805 mg și p-hidroxibenzoat de metil 0,6893 mg per o capsulă moale.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule moi, ovale, de culoare albastră, care conțin o soluție vâscoasă limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al congestiei nazale, tusei neproductive și febrei asociate afecțiunilor tractului respirator (de exemplu: sinuzite, rinite, faringite, bronșite).

Tratament simptomatic în răceală și gripă.

4.2. Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți: doza uzuală este de o capsulă moale Bioflu Plus seara, înainte de culcare. Se recomandă utilizarea în asociere cu Bioflu, capsule moi, acesta din urmă fiind administrat pentru ameliorarea simptomatologiei diurne.

Nu se administrează copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani.

Durata tratamentului trebuie să fie scurtă (maxim 5 zile).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la paracetamol, clorhidrat de pseudoefedrină, bromhidrat de dextrometorfan, maleat de clorfenamină sau alte antihistaminice sau la oricare dintre excipienți,
- Hipertensiune arterială severă sau necontrolată prin tratament, boală coronariană gravă, tulburări de ritm cardiac,
- Antecedente de accident vascular cerebral,
- Tusea din astmul bronșic,
- Insuficiență respiratorie,

- Insuficiență hepatocelulară,
- Insuficiență renală severă,
- Tulburări uretro-prostatice cu risc de retenție urinară,
- Obstrucție piloro-duodenală,
- Diabet zaharat,
- Hipertiroidie,
- Glaucom cu unghi închis,
- Epilepsie, convulsii în antecedente,
- Sarcina și alăptarea,
- Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază,
- Inhibitori de monoaminooxidază (în administrarea concomitentă sau în termen de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO),
- Copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament este recomandat numai pentru adulți și adolescenți.

Tusea productivă este o componentă fundamentală a mecanismului de apărare bronhopulmonară și de aceea nu trebuie suprimate. Nu se recomandă asocierea unui expectorant sau mucolitic cu un antitusiv. Înainte de prescrierea unui antitusiv, trebuie identificate cazurile în care tusea necesită tratament etiologic adecvat, în special astmul bronșic, bronșiectazia, obstrucția bronșică, insuficiența ventriculară stângă de cauze cunoscute, embolia pulmonară, tusea de origine cardiacă, cancerul și afecțiunile endobronșice.

Datorită pseudoefedrinei și clorfenaminei din compoziția sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care suferă de hipertensiune arterială ușoară sau moderată, afecțiuni cardiace, tensiune intraoculară crescută.

Administrarea trebuie făcută cu precauție în cazul afectării renale ușoare sau moderate (în special în cazul asocierii cu afecțiuni cardiovasculare).

Este necesară prudență în cazul pacienților tratați simultan cu simpatomimetice de tipul derivaților de ergotamină, antidepressiv triciclice, unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) și medicamente cu efecte supresive asupra activității SNC.

Nu se va utiliza în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol.

Se impun precauții în caz de alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatită virală (crește riscul hepatotoxicității).

Se va evita consumul de cafea, ceai negru, băuturi energizante, fumatul.

În plus, datorită prezenței dextrometorfanului și clorfenaminei nu se recomandă administrarea concomitentă a medicamentului cu alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic.

Tot datorită clorfenaminei, se recomandă prudență la vârstnici, deoarece aceștia pot prezenta:

- sensibilitate crescută la anumite reacții adverse ale clorfenaminei, cum sunt: hipotensiunea arterială ortostatică, vertijul, sedarea marcată;
- constipație cronică (risc de producere a ileus-ului paralytic).

În cazul în care simptomele nu se remit după administrarea de doze uzuale, nu se crește doza, ci se recomandă reevaluarea situației clinice. Nu se administrează mai mult de 5 zile fără recomandarea medicului.

Bioflu Plus capsule moi conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Bioflu Plus capsule moi conține p-hidroxibenzoat de metil care poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a Bioflu Plus capsule moi cu inhibitori de monoaminooxidază (sau în termen de 14 zile de la retragerea acestora) poate duce la manifestări de toxicitate (inclusiv amețeli, greață, tremor, spasme musculare, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, hiperpirexie și comă) și de aceea este contraindicată.

Administrarea de bromhidrat de dextrometorfan cu depressoare ale activității sistemului nervos central, cum sunt antidepresive sedative, antihistaminice H₁ sedative, clonidină și compuși înrudiți, neuroleptice, anxiolitice și hipnotice (altele decât benzodiazepinele), talidomidă conduc la potențarea efectului deprimant nervos central.

De asemenea, alcoolul etilic potențează efectul sedativ al antitusivelor centrale; în timpul tratamentului cu dextrometorfan se recomandă evitarea consumului de băuturi alcoolice și de medicamente care conțin alcool etilic.

Pentru a evita supradozajul, nu se va asocia cu alte medicamente care conțin paracetamol. Alcoolul etilic (consum cronic), medicamentele inductoare enzimatică și cele hepatotoxice cresc riscul afectării hepatice al dozelor mari sau tratamentului prelungit cu paracetamol. Absorbția paracetamolului este accelerată de metoclopramidă și domperidonă. Colestiramina reduce absorbția paracetamolului, dacă se administrează în prima oră de la ingestia de paracetamol.

Tratamentul cronic cu barbiturice sau primidonă reduce efectul paracetamolului. Dozele mari de paracetamol cresc efectul anticoagulantelor cumarinice probabil prin reducerea sintezei hepatice de profactori ai coagulării. În cazul administrării unor doze zilnice mai mari de 2000 mg paracetamol, pe perioade mai lungi de o săptămână este necesară monitorizarea timpului de protrombină. Acest lucru nu este necesar în cazul tratamentului ocazional.

Asocierea paracetamolului cu salicilați sau antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung și la doze mari crește riscul de apariție a afectării renale. Asocierea paracetamol-salicilați trebuie administrată pe termen scurt; diflunisalul crește cu 50% concentrația plasmatică a paracetamolului și mărește astfel riscul hepatotoxicității acestuia.

Datorită conținutului în paracetamol, pot să apară valori fals scăzute ale glicemiei determinate prin metode oxidative sau o creștere falsă a valorilor serice ale acidului uric determinat prin metoda acidului fosfotungstic. Creșterile timpului de protrombină și ale valorilor serice ale bilirubinei, lactatdehidrogenazei și transaminazelor serice evidențiază afectarea toxică hepatică și apar în special la doze mai mari de 8 g pe zi sau administrarea pe termen lung a unor doze de paracetamol mai mari de 3-5 g pe zi.

Datorită pseudoefedrinei, Bioflu Plus capsule moi poate crește efectele simpatomimeticilor, de exemplu, decongestionante, derivați de ergotamină (antimigrenoase) sau medicamente care scad apetitul alimentar, existând riscul apariției unor pusee hipertensive.

Clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parțial acțiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, agenți blocați α - și β -adrenergici. Pseudoefedrina poate crește riscul de apariție a aritmiilor la pacienții care primesc glicozide digitale, chinidină sau antidepresive triciclice.

Administrarea concomitentă a Bioflu Plus capsule moi cu antidepresive triciclice poate induce hipertensiune arterială, aritmie și tahicardie sau poate potența manifestările activității anticolinergice (pericol de apariție a ocluziilor intestinale, retenție urinară, glaucom). Dacă este necesară utilizarea

acestei asocieri de medicamente, se recomandă reducerea dozei de antidepressive și monitorizarea atentă a stării clinice a pacientului.

Administrarea concomitentă a Bioflu Plus, capsule moi cu fluoxetină poate duce la potențarea reacțiilor adverse ale dextrometorfanului (amețeli, hiper-reactivitate) și/sau a manifestărilor potențiale ale toxicității (greață, vomă, încețoșarea vederii, halucinații vizuale și auditive). Utilizarea concomitentă cu paroxetină poate crește riscul de apariție a sindromului serotoninergic (manifestat prin hipertensiune, tremor, mioclonie, hiperreflexie, confuzie, neliniște, transpirație abundentă, schimbări de dispoziție) și se poate impune reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu ambele medicamente.

Se recomandă prudență în cazul asocierii de clorfenamină cu:

- deprimante ale sistemului nervos central (antidepressive sedative, barbiturice, hipnotice, analgezice opioide, metadonă, neuroleptice, anxiolitice): asocierea cu clorfenamină crește riscul de deprimare centrală;
- atropina și alte anticolinergice (antidepressive triciclice, antiparkinsoniene anticolinergice centrale, antispastice neurotrope, disopiramidă, neuroleptice fenotiazinice) potențează efectele de tip parasimpatolitic (constipație, retenție urinară, uscăciunea gurii) prin efect aditiv cu clorfenamina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datorită posibilei relații dintre apariția de malformații fetale și expunerea la pseudoefedrină în primul trimestru de sarcină pe de o parte, iar pe de altă a faptului că în timpul ultimelor trei luni de sarcină, toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la toxicitate cardiopulmonară (hipertensiune pulmonară cu închiderea canalului arterial) și renală sau pot să inhibe contracțiile uterului medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Pseudoefedrina se excretă în laptele matern în cantitate mare, putând determina reacții adverse cardiovasculare și neurologice la sugari. De asemenea, dextrometorfanul se excretă prin laptele matern. Au fost descrise câteva cazuri de hipotonie musculară și de apnee la sugari, după administrarea la mame a altor antitusive centrale în doze mai mari decât cele terapeutice. Clorfenamina se excretă în cantități mici în laptele matern și nu este recomandată administrarea la mamele care alăptează datorită faptului că poate determina reacții adverse la sugari (agitație sau iritabilitate). De aceea, ca măsură de precauție, nu se recomandă administrarea medicamentului la femeile care alăptează.

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

Bioflu Plus capsule moi are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Conducătorii de vehicule și cei care folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de somnolență și amețeli legat de utilizarea medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse frecvente:

- amețeli, stare de confuzie;
- dificultăți de coordonare motorie;
- anxietate, neliniște;
- palpitații, tahicardie;
- uscăciunea gurii;
- tremor;
- somnolență;
- greață, vărsături;

- hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială.

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- diaree sau constipație, dureri abdominale;
- trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, pancitopenie;
- retenție urinară;
- necroză tubulară acută cu insuficiență renală acută;
- respirație dificilă;
- cefalee.

Reacții adverse rare:

- erupții cutanate tranzitorii;
- dermatită exfoliativă;
- edem angioneurotic;
- fotosensibilizare;
- mialgie;
- parestezie;
- transpirație;
- reacții extrapiramidale;
- halucinații.

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 sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pot apărea următoarele manifestări clinice: tremor, neliniște, insomnie, tahicardie, creșterea sau scăderea marcată a tensiunii arteriale, paloare, midriază, retenție urinară acută, insuficiență hepatică și/sau renală acută, dureri abdominale, encefalopatie hepatică, acidoză metabolică, hipoglicemie, hiperpnee, convulsii, delir, comă, aritmii (inclusiv ventriculare), miocardită, tromboze vasculare, hipokaliemie. Datorită clorfenaminei, efectele anticolinergice se pot agrava și, de asemenea pot apare aritmii cardiace, deprimarea SNC cu sedare excesivă, fenomene paradoxale de stimulare a SNC (halucinații, convulsii) și hipotensiune arterială marcată.

Tratament

În cazul supradozajului se recomandă internarea pacientului într-o unitate prevăzută cu dotările standard pentru susținerea a funcțiilor vitale; se poate iniția lavaj gastric cu soluție salină izotonă (dacă pacientul nu a vărsat spontan), administrarea de cărbune activat. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale paracetamolului. Antidotul specific acetilcisteină trebuie administrat în 8-15 ore de la intoxicație, totuși, au fost raportate efecte favorabile și în cazul administrării ulterioare a acesteia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii, antitusive, exclusiv combinații cu expectorante, combinații, codul ATC: R05DA20.

Paracetamolul este un derivat de para-aminofenol care are acțiune analgezică și antipiretică, mecanismul cel mai probabil fiind inhibarea sintezei de prostaglandine atât la nivel central cât și periferic. Este larg utilizat pentru ameliorarea durerilor de intensitate mică sau moderată și în stările febrile.

Clorhidratul de pseudoefedrină face parte din grupa aminelor simpatomimetice care, administrate pe cale orală, au acțiune decongestionantă asupra mucoasei nazale. Efectul se datorează vasoconstricției locale provocate printr-un mecanism similar efedrinei. La dozele uzuale pseudoefedrina are efecte vasopresoare sistemice minime.

Dextrometorfanul (opioid de sinteză) este un antitusiv activ cu acțiune centrală. Nu are efect deprimant asupra centrului respirator (la doze terapeutice) și nu influențează motilitatea cililor mucoasei respiratorii. Nu are acțiune analgezică și nu produce dependență.

Maleatul de clorfenamină este un antihistaminic sedativ cu acțiune antimuscarinică. Este utilizat în tratamentul simptomatic al manifestărilor alergice (urticarie, edem angioneurotic, rinită, conjunctivită, prurit) precum și în tratamentul afecțiunilor acute ale tractului respirator însoțite de tuse și congestie nazală. Efectul antitusiv se datorează probabil reducerii transmiterii nervoase colinergice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamolul se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în 10-60 minute după administrarea orală. Se distribuie larg în țesuturi, traversează placenta și se excretă în laptele matern. Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă la dozele terapeutice uzuale, dar crește odată cu creșterea concentrației plasmatică de paracetamol. Paracetamolul se metabolizează în principal în ficat și este excretat urinar sub formă de glucuronid și sulfoconjugăți. O fracțiune mai mică de 5% se excretă nemetabolizată. Un metabolit hidroxilat minor, *N*-acetil-*p*-benzochinonimina, este produs în mod obișnuit în cantități mici de către izoenzimele citocromului P450 la nivel hepatic și renal. Acest metabolit este, în mod obișnuit, detoxificat prin conjugare cu glutatation – dar acumularea sa în cazul supradozajului de paracetamol poate provoca leziuni tisulare.

Dextrometorfanul se absoarbe bine din tractul digestiv. Este metabolizat hepatic și excretat în urină ca dextrometorfan nemodificat și ca metaboliți demetilați, incluzând dextrorfan care are ușoară acțiune antitusivă.

Pseudoefedrina se absoarbe rapid și aproape complet după administrare orală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5-8 ore. Pseudoefedrina se distribuie în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv în laptele matern). Între 50 și 75% din doza ingerată se excretă nemodificată în urină (urina alcalină se asociază cu o excreție scăzută a pseudoefedrinei), restul se metabolizează în ficat prin demetilare, parahidroxilare și deaminare oxidativă, rezultând compuși inactivi.

Clorfenamina se absoarbe lent din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în 2,5-6 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea este de 25-50%. În plasmă aproximativ 70% din maleatul de clorfenamină circulă legat de proteinele plasmatică. Se distribuie larg în organism și traversează bariera hematoencefalică. Timpul de înjumătățire plasmatică cunoaște mari variații individuale (între 2 și 43 de ore). Clorfenamina se metabolizează în desmetilclorfenamin și didesmetilclorfenamin. Metaboliții și fracțiunea nemetabolizată se excretă în principal renal, rata excreției fiind dependentă de pH-ul urinar și de rata filtratului glomerular. Durata de acțiune a maleatului de clorfenamină este de 4-6 ore. La copii absorbția este mai rapidă, timpul de înjumătățire plasmatică mai scurt și clearance-ul mai rapid.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6 PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Povidonă K 25
Propilenglicol
Apă purificată
Polietilenglicol 400

Capsula

Gelatină
Glicerol
Sorbitol lichid parțial deshidratat
p-Hidroxibenzoat de metil
Albastru brevetat V (E 131)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale de păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 8 capsule moi
Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 8 capsule moi

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

12141/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri-Iunie 2019

10. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI

Septembrie, 2020