

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rinomol Plus 500 mg/3 mg/50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg, maleat de clorfenamină 3 mg și clorhidrat de pseudoefedrină 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate în formă de discuri, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rinomol Plus este indicat pentru tratamentul simptomatic al răcelii comune și gripei (pentru ameliorarea strănutului, rinoreei, congestiei nazale și sinusale, febrei, cefaleei și durerilor musculare).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

1-2 comprimate Rinomol Plus de 3 ori pe zi (nu se vor administra mai mult de 6 comprimate/ zi și mai mult de 2 comprimate/priză).

În caz de insuficiență renală cu clearance-ul creatininei < 10 mL/min, intervalul între 2 doze trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

Copii cu vârsta cuprinsă între 12-15 ani

2-3 comprimate Rinomol Plus pe zi (nu se vor administra mai mult de 3 comprimate / zi și mai mult de 1 comprimat/priză).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nu se recomandă administrarea la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

Comprimatele se vor administra cu o jumătate de oră înainte de mese; se recomandă ingestia comprimatelor cu o cantitate suficientă de lichid.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie să fie de scurtă durată (maxim 5 zile), conform datelor din literatura de specialitate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la paracetamol, fenacetină sau alte antiinflamatoare (risc crescut de reacții alergice),
- Hipersensibilitate la clorfenamină sau alte antihistaminice.
- Hipersensibilitate la pseudoefedrină sau alte amine simpatomimetice,
- Hipersensibilitate 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.
- Hipertensiune arterială severă.
- Insuficiență hepatocelulară.
- Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAG) non-selective.
- Copii sub 12 ani.
- Boli cardiovasculare incluzând hipertensiune arterială și boli vasculare periferice
- In asociere cu alte medicamente simpatomimetice (ca de exemplu decongestionante, supresoare ale apetitului și psihostimulante de tip amfetaminic).
- Copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea Rinomol Plus impune prudență în următoarele situații clinice:

Atenționări:

Paracetamol

Se impun precauții în caz de alcoolism și afecțiuni hepatice, incluzând hepatita 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;

Clorfenamina

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 gastroduodenal, obstrucție pilorică și epilepsie.

Pseudoefedrina

Este necesară supravegherea atentă a pacienților cu tulburări de micțiune, îndeosebi vârstnici cu adenom de prostată, datorită acțiunii alfasimpatomimetice asupra sfincterului vezical intern. Administrarea trebuie făcută cu precauție în cazul pacienților sub tratament cu medicamente betablocante sau alte antihipertensive (vezi și pct.4.5).

Vârstnici

Se recomandă prudență la vârstnici deoarece:

- au un risc crescut de apariție a hipotensiunii ortostatice, vertijului sau sedării
- pot prezenta constipație cronică (risc de ileus paralic)

- există o probabilitate crescută de hipertrofie de prostată corelată cu vârsta, ceea ce necesită ajustarea dozelor.

Precauții:

Se recomandă să nu se depășească dozele recomandate.

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

Tratamentul va fi întrerupt dacă apar palpitații, tahicardie, greață.

Datorită conținutului în paracetamol asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene se va face la doze adaptate și se va evita administrarea pe termen lung. Clorfenamina se administrează cu prudență la copii și la vârstnici.

Datorită prezenței clorfenaminei, nu se recomandă administrarea concomitentă de Rinomol Plus cu alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic. (vezi Interacțiuni).

Similar celorlalte simpatomimetice, pseudoefedrina se administrează cu prudență la pacienții cu hipertiroidie, boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică etc.), diabet zaharat, feocromocitom și psihoze.

Sportivii trebuie atenționați că produsul conține pseudoefedrină care poate da rezultate pozitive la testele practicate la controlul antidoping.

Nu se recomandă asocierea cu simpatomimetice.

Administrarea îndelungată poate scădea sau inhiba secreția salivară, prin aceasta contribuind la dezvoltarea cariilor, bolilor periodontale, candidozei orale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea Rinomol Plus concomitent cu alte medicamente poate să amplifice sau să reducă efectul acestora.

Paracetamol:

- agoniștii morfinici, antiacidele, cărbunele activat și anticolinergicele scad viteza de absorbție a paracetamolului, dar nu și cantitatea totală absorbită;
- cisaprida îi crește rata de absorbție;
- toxicitatea paracetamolului este crescută de administrarea concomitentă de alcool etilic, antiinflamatoare nesteroidiene, acid acetilsalicilic sau alți salicilați, barbiturice, carbamazepina, hidantoina, rifampicina, sulfpirazona, săruri de aur;
- paracetamolul crește riscul de apariție a reacțiilor adverse ale anticoagulantelor orale, antifungicelor, derivați de imidazol, carmustinei și înruditelor, doxorubicinei și înruditelor, izoniazidei și înruditelor, mercaptopurinei, ciclosporinei, cloramfenicolului, metotrexatului;
- estrogenii și contraceptivele estroprogestative cresc metabolismul hepatic al paracetamolului;
- paracetamolul poate reduce reacțiile adverse ale interferonului;
- tratamentul cronic cu barbiturice reduce efectul paracetamolului;
- asocierea paracetamolului cu salicilați sau alte antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung și la doze mari crește riscul de nefropatie, necroză papilară renală, cancer renal și vezica urinară.

Clorfenamin:

- riscul de apariție a reacțiilor adverse ale clorfenaminei este crescut de administrarea concomitentă cu deprimante ale sistemului nervos central SNC (antidepresive sedative, barbiturice, hipnotice, analgezice opioide, metadona, neuroleptice, anxiolitice, alcool etilic); atropina și alte anticolinergice (antidepresive triciclice, antiparkinsoniene anticolinergice centrale, antispastice neurotrope, disopiramida, neuroleptice fenotiazinice) pot potența efectele de tip parasimpatolitic (constipație, retenție urinară, xerostomie), fenitoina;
- este contraindicată în asocierea cu alcool etilic, sultoprida și IMAO.

Pseudoefedrina: se asociază cu prudență cu guanetidină sau cu substanțe înrudite și cu anestezice volatile halogenate. De asemenea este contraindicată asocierea cu IMAO.

Pseudoefedrina poate antagoniza efectul anumitor clase de medicamente antihipertensive (ca de exemplu beta-blocante, rezepină, guanetidină, debrisochină).

Interacțiuni cu testele de laborator:

Paracetamolul poate modifica rezultatele unor determinări de laborator: glicemie, concentrației serice de acid 5-hidroxiindolacetic testul cu bentiromidă pentru evaluarea funcției hepatice, concentrația plasmatică de acid uric, bilirubina, lactat-dehidrogenaza, transaminaze, măsurarea timpului de protrombină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă administrarea Rinomol Plus în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se recomandă administrarea Rinomol Plus în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există studii asupra produsului combinat pentru a evalua efectele mutagene sau carcinogene și funcția de reproducere.

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. 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)

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie hemolitică, agranulocitoza, leucopenie, neutropenie, pancitopenie, trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: crize de astm bronșic, dermatita alergică, angioedem, febră, erupții cutanate urticariene și eritematoase, șoc anafilactic.

Foarte rare: fenomene de hipersensibilitate la paracetamol sau la maleatul de clorfenamină.

În urma utilizării pseudoefedrinei au fost raportate o varietate de reacții alergice cutanate, însoțite de efecte sistemice ca bronhospasm și angioedem.

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: agitație, amețeli, dureri de cap, confuzie, convulsii, coșmaruri, senzație de frică, halucinații, insomnie, iritabilitate, neliniște, nervozitate, parestezii, psihoză, slăbiciune, sedare, somnolență, tremur, vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere.

Tulburări oculare

Rare: blefarospasm.

Tulburări cardiace

Rare: palpitații, bradicardie, tahicardie, extrasistole, aritmii, colaps.

Tulburări vasculare:

Rare: hipertensiune arterială tranzitorie, hipotensiune arterială ortostatică
La doze terapeutice, efectele pseudoefedrinei asupra tensiunii arteriale nu sunt semnificative clinic.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, deprimare respiratorie, congestie nazală, senzație de uscăciune la nivelul gurii, nasului și gâtului.

Tulburări gastro - intestinale

Rare: anorexie, constipație, dureri abdominale, greață, vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Rare: icter.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: disurie, retenție de urină (mai ales în cazuri de obstrucție a golirii vezicii urinare, ca de exemplu hipertrofia de prostată), colică renală, insuficiență renală acută, piurie sterilă.

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 Romania <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

Simptome

Paracetamol

Simptomele supradozajului se manifestă în primele 24 de ore și constau în paloare, greață, senzație de vărsături, anorexie, scurtarea respirației, somnolență, slăbiciune și dureri abdominale. La administrarea unor doze mai mari pot apărea fenomene hepatotoxice severe. Pot să apară hipoglicemie, acidoză metabolică, aritmii, tulburări de coagulare, coagulare intravasculară diseminată. În cazurile grave, afectarea hepatică poate evolua spre encefalopatie hepatică (cu tulburări ale funcțiilor cerebrale, confuzie, agitație, stupoare), colaps cardiovascular, comă și în cele din urmă moartea.

Uneori apare necroza tubulară renală, cu insuficiență renală acută. După 12-48 de ore de la ingestie s-a observat creșterea concentrației transaminazelor hepatice, a lactat-dehidrogenazei, a bilirubinei și diminuarea concentrației protrombinei.

Maleat de clorfenamină

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

Clorhidrat de pseudoefedrină

În caz de supradozaj pot să apară semne și simptome tipice supradozării cu agenți simpatomimetici, incluzând tremor, convulsii, iritabilitate, neliniște, palpitații, hipertensiune arterială și dificultăți de micțiune.

Tratament

Paracetamol

Tratamentul trebuie instituit rapid, chiar dacă manifestările sunt minore la început și se va face în spital.

Acest tratament constă în: provocarea vărsăturii sau lavaj gastric dacă paracetamolul a fost ingerat în ultimele 4 ore; Poate fi necesară administrarea orală de metionină 2,5g la intervale de 4 ore, până la o doză totală de 10 g sau introducerea de N-acetilcisteină intravenos 150 mg/kgc (în 200 mL soluție glucozată izotonă) în decurs de 15 minute, apoi 50 mg/kgc (în 500 mL) în 4 ore și ulterior 100 mg/kgc (în 1000 mL) în următoarele 16 ore (deci un total de 300 mg/kgc în 20 de ore); monitorizarea funcției

renale și efectuarea testelor hepatice; menținerea echilibrului hidro-electrolitic, oxigenoterapie, corectarea hipoglicemiei și administrarea de vitamina K, de plasmă proaspătă congelată sau a unui concentrat de factori de coagulare (în funcție de timpul de protrombină); consult psihiatric în caz de ingestie voluntară.

Maleat de clorfenamină

Tratamentul constă în reducerea absorbției intestinale, accelerarea excreției renale, susținerea funcțiilor vitale cu monitorizarea funcției cardiovasculare și tratament antiaritmie și vasoconstrictor.

Dacă apar convulsii se administrează diazepam. În caz de deprimare respiratorie este de preferat ventilația mecanică asistată.

Nu există antidot specific.

Clorhidrat de pseudoefedrină

După efectuarea lavajului gastric se administrează cărbune activat și clorură de amoniu pentru acidifierea urinei, astfel încât se grăbește eliminarea pseudoefedrinei din corp. Cateterizarea vezicii poate fi necesară.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestionante nazale de uz sistemic, simpatomimetice, codul ATC: R01BA52.

Paracetamol

Paracetamolul este un derivat de para-amino-fenol, metabolitul activ al fenacetinei. Este un analgezic și antipiretic activ, fără să aibă și acțiune antiinflamatoare.

Paracetamolul poate produce analgezie prin intermediul unui centru de acțiune, care este însoțită de o reducere a concentrației PGE₂ în creier. Paracetamol induce hipotermie și este, de asemenea, însoțită de o reducere în creier a concentrației de PGE₂ în C57/Bl6.

Cu toate că mecanismul de acțiune nu este în totalitate cunoscut, studii recente arată că paracetamolul este un slab inhibitor pentru enzimele COX₁ și COX₂, ciclooxigenazele care intervin în sinteza prostaglandinelor, în schimb nu inhibă COX₁ și explică de ce aceste medicamente nu determină decât foarte puțin semnificative reacții adverse digestive, iar faptul că aceste medicamente nu inhibă COX₂ explică de ce aceste medicamente au un efect foarte slab efect antiinflamator.

În funcție de starea redox și concentrația substratului care înconjoară enzimele, paracetamolul poate sau nu să aibă un efect inhibitor semnificativ.

Rezultatele sprijină faptul că fenomenele de analgezie și antipiretic sunt mediate prin inhibarea izoenzimei COX-3 în sistemul nervos central.

Efectul antipiretic se manifestă printr-o acțiune de inhibare a pirogeni endogenilor (*In vivo*, o cantitate minimă de 1 ng de endotoxină LPZ/kg este capabilă să producă febra la oameni) pe centrul de termoreglare din hipotalamus.

Paracetamolul nu are acțiune antiagregantă plachetară și nu are efecte pe tractul gastro-intestinal, aparatul cardiovascular, aparatul respirator și asupra echilibrului acido-bazic.

Maleat de clorfenamină

Mecanismul antialergic de acțiune al clorfenaminei implică blocarea receptorilor H₁ histamina. Intermediarii chimici implicați în rinite alergice au fost considerați a fi histamina, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxan etc. Dintre acești mediatori, histamina acționează asupra unor receptori celulari numiți receptori histaminergici: H₁, H₂, H₃. Aceștia sunt receptori cuplați cu proteinele G. Implicarea histaminei în simptomele alergice nazale a fost deasemenea dovedită.

Clorfenamina are de asemenea un efect inhibitor asupra simptomelor nazale induse de histamină și prostaglandina D₂. Clorfenamina manifestă acțiune antialergică, reduce manifestările exudative locale,

edemul și hiperemia mucoasei nazale, a rinofaringelui și sinusurilor paranazale, înlătură senzația de prurit, rinoreea, congestia nazală, lăcrimarea.

Clorfenamina blochează efectele histaminelor la nivelul musculaturii netede inclusiv tractului gastro-intestinal și respirator, previne vasodilatația produsă de histamine și suprimă permeabilitatea capilară rezultând reducerea edemului și a urticariei.

De asemenea prezintă un efect sedativ slab în doze uzuale (histaminergic și adrenolitic central); un efect anticolinergic moderat (mai accentuat la persoanele în vârstă) care se află la originea efectelor indezirabile periferice.

Clorhidrat de pseudoefedrină

Pseudoefedrina acționează asupra receptorilor alfa-adrenergici în mucoasa tractului aparatului respirator producând vasoconstricția. Vasoconstricția micșorează membranele mucoasei nazale umflate, reduce hiperemia țesurilor, edemul și congestia nazală. Astfel, prin constricția vaselor de sânge, în special cele situate în zonele nazale, pseudoefedrina determină scăderea simptomelor de congestie nazală.

* 12 pacienți hipertensivi care au fost clasificați cu sensibilitate la pseudoefedrină, au fost selectați pentru investigații. Aceștia li s-au administrat doze unice de 60 mg pseudoefedrină, 4 mg clorfenamină, 650 mg paracetamol și placebo.

A urmat un studiu randomizat și încrucișat pe baza unei scheme inițiale.

Tratamentul cu pseudoefedrină a produs efecte semnificative pentru toate cele patru variabile măsurate (sistolică, diastolică, valoarea medie a tensiunii arteriale și puls).

Efectele combinației dintre clorfenamină și paracetamol s-au dovedit a fi nesemnificativ diferite de celor cărora li s-a administrat placebo.

S-a ajuns la concluzia că această combinație ar putea fi utilă ca un medicament pentru tratamentul simptomatic al răcelii comune și gripei în cazul pacienților hipertensivi, deoarece nu induce efecte cardiovasculare, cum sunt cele observate cu pseudoefedrină.

* 9 pacienți au fost selectați pentru un studiu în care li s-au administrat doze conținând 8 mg maleat de clorfenamină și 120 mg de clorhidrat de pseudoefedrină.

Cinci au primit o doză în ziua 1, urmată de mai multe doze la fiecare 12 ore timp de 7 zile fără administrare de clorură de amoniu.

Patru subiecți au primit o doză împreună cu clorură de amoniu.

Probele de urină au fost colectate în timpul zilei 1 și la starea de echilibru.

Printr-o metodă specifică de analiză s-a determinat simultan maleatul de clorfeniramin împreună cu cei doi metaboliți (mono-și di-desmetilclorfeniramin), pseudoefedrina și norpseudoefedrina.

Testul de recuperare a fost mai mic de 97% (0.06-3 micrograme / mL) pentru maleatul de clorfenamină și mai puțin de 98% (1.5-75 micrograme / mL) pentru clorhidratul de pseudoefedrină. Excreția în urină de clorfenamină și cei 2 metaboliți ai săi a fost consolidată după administrarea de clorură de amoniu.

Pseudoefedrina excretată în urină a fost sub formă de pseudoefedrină nemodificată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție:

După administrarea pe cale orală, se absoarbe rapid și complet din tubul digestiv, realizând concentrații plasmatice maxime după 30 -60 minute.

Distribuție:

Paracetamolul este distribuit uniform prin majoritatea fluidelor corpului, dar nu și în țesuturile grase. Legarea de proteinele plasmatice este de 20% -25% în concentrațiile terapeutice obișnuite. După supradozaj, 20% -50% din medicament poate fi legat de proteine. Legarea de eritrocitele din sânge este de 10% -20%. Paracetamolul traversează placentă și este prezent în laptele matern, cu un raport al concentrației de lapte / plasmă de aproximativ 1,24. Paracetamolul prezent în laptele matern este legat de proteinele din lapte în proporție de 85%.

Paracetamol penetrează bariera hemato-encefalică și atinge concentrația maximă în 2 până la 3 ore

după administrare.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat mai ales la nivel hepatic prin 2 căi metabolice principale: glucuronoconjugare și sulfatare. Se fixează de proteinele plasmatică în raport de circa 25%. O mică proporție (mai puțin de 4%) este metabolizată de către citocromul P450 cu obținerea unei substanțe intermediare active (N acetil- p-benzochinonimină), care, în condițiile utilizării obișnuite, este detoxifiată rapid de către glutatationul redus și excretată în urină după conjugare cu cisteina și acidul mercapturic. Totuși, în cazul supradozajului masiv, cantitatea acestui metabolit este crescută. Reacțiile implicate în metabolizarea paracetamolului sunt prezentate în figura de mai jos:

Eliminare:

Se elimină pe cale renală sub formă de glucuronoconjugată și sulfoconjugat. Mai puțin de 5% se elimină sub formă nemodificată. $T_{1/2}$ este de 1,9 - 4,3 ore.

Maleat de clorfenamină

Absorbție:

Este bine absorbit din tractul gastro-intestinal după administrarea pe cale orală. Absorbția maximă apare în termen de o jumătate de oră de la administrare iar nivelurile maxime apar în 2 ore și scad treptat în următoarele 46 de ore.

Distribuție:

Clorfenamina este distribuită în sistemul nervos central și este demonstrat faptul că provoacă somnolență. Clorfenamina este distribuită în mare măsură în toate țesuturile din organism. În cazurile de supradozaj, clorfenamina a fost depistată la nivelul creierului, plămâni, rinichi și ficat. După administrarea orală a unei doze de 12 mg, ^3H maleat de clorfenamină a apărut rapid în plasmă, iar radioactivitatea în plasmă a persistat 48 de ore. Pentru distribuție timpul de înjumătățire este de 15 minute. Maleatul de clorfenamină a fost găsit în proporție de 72% legat de proteinele plasmatică. Maleatul de clorfenamină nemodificat, precum și metaboliții acestuia au fost prezenți în plasmă, și în contrast cu nivelurile persistente de ^3H maleat de clorfenamină din plasmă, acestea au scăzut în mod constant după 2 ore de la administrarea orală.

Metabolizare:

Blochează competitiv și reversibil receptorii H_1 . Pe lângă blocarea receptorilor H_1 , împiedică și acțiunile altor mediatori chimici, unele având efecte M-colinolitice, antiserotoninice sau α -adrenolitice. Inhibă răspunsul musculaturii netede la stimularea produsă de HIS, antagonizând contracția musculaturii netede gastrointestinale și în parte bronhoconstricția. Efectele asupra aparatului cardiovascular sunt blocate numai parțial. Inhibă puternic efectul histaminei de creștere a permeabilității capilare cu formarea edemului și a urticariei. Histamina este unul din autacoizii eliberați în timpul reacțiilor de hipersensibilitate imediată. La om unele procese sunt inhibitate: formarea edemului și pruritul însă bronhoconstricția aproape deloc iar hipotensiunea arterială puțin. După administrarea orală a unei doze de 12 mg maleatul de clorfenamină a fost metabolizat în proporție mare în ficat și excretat în urină sub formă de mono- și di-desmetil clorfenamină (2 metaboliți inactivi) și cantități mici de clorfenamină. Metabolizarea clorfenaminei (I) a fost examinată *in vivo*, la șobolani și la voluntari umani. În afară de maleatul de clorfenamină nemodificat (I) și N-metaboliți dimetil (II și III) au fost identificați alți 9 metaboliți în urina de șobolan, dintre care patru au fost, de asemenea, găsiți în urina umană: Chlorpheniramine N-oxid (IV), 3 - (p-clorofenil) -3 - (2-pyridyl) propanol (V), 3 - (p-clorofenil) -3 - (2-pyridyl)-N-acetylaminopropane (VII), și 3 - (p-clorofenil) -3 - (2-pyridyl)-acid propionic (XIII)

Eliminare:

Se elimină ca metaboliți în termen de 24 ore. T_{1/2} este de 21-27 ore.

Aproximativ 50% din doza de clorfenamină este excretată în urină ca metaboliți polari și nepolari iar ca maleat de clorfenamină nemodificat între 3 și 18%.

Clorhidrat de pseudoefedrină

Absorbție:

Este rapid și complet absorbit din tractul gastro-intestinal după administrarea pe cale orală.

Concentrația maximă este atinsă între 0,5 și 2 ore de la administrare.

După administrarea orală a 60 mg de clorhidrat de pseudoefedrină sub formă de comprimate, decongestionarea nazală are loc în termen de 30 de minute și persistă timp de 4-6 ore.

Distribuție:

Pseudoefedrina este distribuită pe scară largă în sistemul extravascular. Volumul de distribuție de clorhidrat de pseudoefedrină este între 2,4 până la 2,6 L / kg.

De asemenea se presupune că pseudoefedrina traversează placentă și intră în LCR (lichid cerebrospinal).

S-au determinat concentrațiile de pseudoefedrină în plasmă și lapte la 12-48 ore după ingerarea a 60 mg pseudoefedrină. Concentrațiilor de pseudoefedrină în lapte au fost constant mai mare decât în plasmă. Valoarea totală a concentrațiilor de pseudoefedrină în lapte, a fost de două-trei ori mai mare decât în plasmă. Frațiunea din doza excretată în lapte a fost estimată la 0,4-0,7%.

Metabolizare:

Pseudoefedrina este incomplet metabolizată în ficat (10% - 30%), este rezistentă la metabolizarea de către monoaminoxidază. Metabolitul principal este nor-pseudo-efedrina.

Aproximativ 1% se metabolizează hepatic, prin N-demetilare la norpseudoefedrină.

Eliminare:

Rata de excreție urinară a pseudoefedrinei depinde de pH-ul urinar. La un pH urinar scăzut, reabsorbția tubulară este minimă, clearance-ul medicamentului nefiind influențat de diureză. La pH crescut (>7) pseudoefedrina este reabsorbită tubular extensiv, clearance-ul renal fiind influențat de diureză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există studii asupra produsului combinat de paracetamol, clorhidrat de pseudoefedrină și maleatul de clorfenamină pentru a evalua efectele mutagene sau carcinogene și funcția de reproducere.

Cele 3 componente active au mecanisme de acțiune complet diferite. Pe baza acestor fapte este foarte probabil că o combinație între paracetamol, maleat de clorfeniramin și clorhidrat de pseudoefedrină va fi mai eficientă și fără mai multe reacții adverse decât medicamentele separate.

Nu este descrisă nicio depreciere farmacocinetică între paracetamol și clorfenamină (aceste substanțe fiind substraturi pentru diferite enzime), astfel încât se presupune că o combinație a celor doi agenți va urma cinetica agenților singulari.

Toxicitatea combinației dintre paracetamol și clorfenamină nu a fost studiată. Este improbabil să apară mărirea efectelor toxice atunci când cele două medicamente sunt luate împreună, deoarece acestea au un profil total diferit de toxicitate și efectele toxice sunt înregistrate la nivelul de doze de aproximativ 10 ori doza eficientă la animale.

Paracetamol

Paracetamolul s-a dovedit a fi non-cancerigen în studiile pe mai multe animale.

Doza orală letală (DL50) de paracetamol la șoarece variază între 338 mg/kg și 1350 mg/kg și depășește 4 g/kg la șobolan. DL50 aproximativă la administrarea intravenoasă de paracetamol la câine a fost de 826 mg/kg, iar cea orală de 2404 mg/kg. Administrarea de lungă durată a unor doze foarte mari (1-7 g paracetamol/kg) a determinat leziuni hepatice și renale la animalele de laborator.

Paracetamolul nu afectează funcția de reproducere și nici nu prezintă efecte mutagene sau carcinogene.

Maleat de clorfenamină

Datele experimentale de carcinogenitate și mutagenitate a clorfenaminei indică lipsa de efecte adverse, dar racemicul și izomerul(+) au arătat unele embriotoxicități la testele de fertilitate. Efectul antihistaminic al clorfenaminei a fost demonstrat in vitro la concentrații de aproximativ 1-10 μg/l iar dozele orale de 0,2-1mg/kg de histamine antagonice au indus la porcii de Guineea spasmul bronșic.

Doza letală pentru clorfenaminei administrat pe cale orală la șobolan este de 267 mg / kg și 102 mg / kg la șoarece.

Dozele letale pentru clorfenamină sunt cuprinse, de obicei între 100-600 mg / kg funcție de speciile de animale, modul de administrare și vârsta animalelor.

Valorile mai mari sunt înregistrate la adulți decât la animalele tinere. Semnele de toxicitate care apar când se administrează astfel de doze sunt: stare de excitație, tremurături musculare, ataxie, crize convulsive, urmată de depresie respiratorie și deces.

Studiile cu doze repetate se caracterizează prin hiperactivitate și scăderea greutateii corporale brute sau microscopice.

Incidente ne semnificative de neoplasm au fost observate în studiile carcinogenice cu clorfenamină, dar când NANO2 a fost adăugat în dietă au fost înregistrate cazuri de neoplasm al ficatului

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat efecte semnificative adverse ale clorfenaminei chiar și în studiul a 3 generații.

Clorhidrat de pseudoefedrină

Clorhidratul de pseudoefedrină este moderat toxic pentru animalele de laborator

Valorile dozelor letale pentru pseudoefedrină au fost cuprinse între 105-660 mg/kg, funcție de speciile de animale și calea de administrare. Nu există nici o dovadă de carcinogenitate, potențial genotoxic și teratogen al pseudoefedrinei.

În literatura de specialitate nu sunt date referitoare la toxicitatea după administrarea de doze repetate și la mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon pregelatinizat
Povidona K 30
Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. SANTA S.A.

Str. Carpaților nr. 83, 85, spațiu comercial V - parter comercial, biroul nr 1, Municipiul Brașov, jud. Brașov, cod 500269, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13339/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

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