

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grippostad Zi capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține paracetamol 300 mg, cafeină 25 mg și clorhidrat de fenilefrină 5 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține sodiu 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule de mărimea 1, cu corp de culoare albă și capac de culoare galbenă, conținând o pulbere de culoare albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ameliorarea simptomelor de răceală și gripă, incluzând febră, dureri, durere în gât și congestie nazală, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Paracetamolul trebuie utilizat în cea mai mică doză eficace pentru cel mai scurt timp posibil. Doza zilnică maximă nu trebuie depășită.

Posologie

Adulți

Două capsule, până la de 4 ori pe zi, după cum este necesar. Doza maximă nu trebuie să depășească 8 capsule în decurs de 24 de ore, cu un interval de cel puțin 4 ore între doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența a indicat că doza recomandată de paracetamol pentru adulți este de obicei adecvată. Cu toate acestea, la subiecții vârstnici fragili, imobili sau la pacienții vârstnici cu insuficiență renală sau hepatică, poate fi adecvată o reducere a dozei sau frecvenței administrărilor (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). Paracetamolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală. În consecință, poate fi necesară o doză redusă și/sau un interval prelungit între două administrări consecutive (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Paracetamolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. În consecință, poate fi necesară o doză redusă sau un interval prelungit între două administrări consecutive (vezi pct. 4.4).

Adulți și vârstnici cu condiții speciale

Doza zilnică maximă de paracetamol nu trebuie să depășească 60 mg/kg/zi (până la maximum 2 g pe zi) în următoarele situații, cu excepția cazului în care este indicat de un medic: (vezi pct. 4.4)

- Greutate mai mică de 50 kg
- Deshidratare
- Malnutriție
- Alcoolism cronic

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani

Două capsule, până la de 3 ori pe zi, după cum este necesar. Doza maximă nu trebuie să depășească 6 capsule în 24 de ore, cu un interval de cel puțin 4 ore între două administrări consecutive.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Grippostad Zi capsule nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală

Grippostad Zi capsule trebuie utilizat doar în timpul zilei, deoarece conține cafeină și aceasta poate cauza insomnie (vezi pct. 4.8).

Durata tratamentului

Grippostad Zi capsule nu trebuie luat mai mult de 3 zile, fără recomandarea medicului.

Acest medicament nu trebuie utilizat pe perioade mari de timp sau în doze mari, fără recomandarea unui medic (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază
- Feocromocitom
- Insuficiență renală severă
- Hipertensiune arterială

- Hipertiroidism
- Diabet zaharat
- Boli cardiace
- Glaucom cu unghi îngust
- Utilizare concomitentă de antidepressive triciclice, medicamente beta-blocante sau inhibitori ai MAO (în ultimele două săptămâni) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de utilizarea acestui medicament, la pacienții cu următoarele afecțiuni este necesar consult medical (vezi pct. 4.2):

- Hiperplazie de prostată
- Boală vasculară ocluzivă (de exemplu fenomen Raynaud)
- Boli cardiovasculare
- Deshidratare
- Malnutriție cronică
- Depleție de glutatation din cauza deficitelor metabolice
- Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază
- Anemia hemolitică
- Vârstnici

Acest medicament nu trebuie utilizat de pacienții care utilizează concomitent alte medicamente simpatomimetice (cum sunt decongestionante, suprimante ale apetitului alimentar și psihostimulante asemănătoare amfetaminei) (vezi pct. 4.5).

Consumul excesiv de cafeină (de exemplu cafea, ceai și anumite băuturi răcoritoare) trebuie evitat în timpul utilizării acestui medicament.

Se recomandă precauție la pacienții care consumă alcool în cantități excesive, în mod repetat.

Cazuri de hepatotoxicitate indusă de paracetamol, inclusiv cazuri fatale, au fost raportate la pacienții care au luat paracetamol în doze recomandate. Aceste cazuri au fost raportate la pacienți cu unul sau mai mulți factori de risc pentru hepatotoxicitate, inclusiv greutate corporală mică (< 50 kg), insuficiență renală și hepatică, alcoolism cronic, aport concomitent de medicamente hepatotoxice și în malnutriție acută și cronică (rezerve scăzute de glutatation hepatic). Riscul de supradozaj este mai mare la cei cu boală hepatică alcoolică non-cirotică. Paracetamolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu acești factori de risc. De asemenea, se recomandă prudență la pacienții aflați în tratament concomitent cu medicamente inductoare ale enzimelor hepatice și în afecțiuni care pot predispuce la deficit de glutatation (vezi pct. 4.2 și 4.9). Dozele de paracetamol trebuie revizuite la intervale adecvate, iar pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea apariției de noi factori de risc pentru hepatotoxicitate, care ar putea justifica ajustarea dozei.

Pentru a evita riscul de supradozaj, nu trebuie utilizate concomitent alte medicamente care conțin paracetamol.

Administrarea mai multor doze într-o singură administrare poate duce la leziuni hepatice severe și potențial fatale; în acest caz, trebuie solicitată imediat asistență medicală.

Utilizarea prelungită sau frecventă este descurajată. În general, medicamentele care conțin paracetamol nu trebuie utilizate pe o perioadă mai mare de câteva zile și în doze mari fără sfatul medicului sau stomatologului.

- A nu se depăși doza recomandată.
- Dacă simptomele persistă, se recomandă consult medical.

În cazul febrei mari, a semnelor unei infecții secundare sau dacă simptomele durează mai mult de 3 zile, se recomandă un consult medical.

- A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

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 glutatation (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.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele inductoare ale enzimelor hepatice pot agrava leziunile hepatice, la fel ca și consumul excesiv de alcool etilic.

Substanțele pentru care s-a demonstrat efectul de încetinire a evacuării gastrice (cum sunt propantelina și analgezicele narcotice, petidina, pentazocina și anumite alimente, în special carbohidrații) reduc și viteza de absorbție a paracetamolului. Similar, medicamentele care accelerează evacuarea gastrică, cum sunt metoclopramidul și domperidona, pot mări viteza de absorbție a paracetamolului.

Colestiramina reduce absorbția paracetamolului.

Se consideră că este puțin probabil ca aceste interacțiuni să aibă o semnificație clinică în cazul utilizării de scurtă durată, conform schemei de administrare recomandate.

Trebuie solicitat consult medical înaintea utilizării combinației de paracetamol-cafeină-fenilefrină concomitent cu următoarele medicamente:

- *Inhibitori ai monoaminoxidazei (inclusiv moclobemidă)*: între aminele simpatomimetice, cum este fenilefrina, și inhibitorii monoaminoxidazei apar interacțiuni care induc efecte hipertensive (vezi pct. „Contraindicații”).
- *Amine simpatomimetice*: utilizarea concomitentă de fenilefrină cu alte amine simpatomimetice poate crește riscul de reacții adverse cardiovasculare (vezi pct. „Atenționări și precauții”).
- *Betablocante și alte medicamente antihipertensive (inclusiv debrisochină, guanetidină, rezepină, metildopa)*: fenilefrina poate reduce eficacitatea medicamentelor betablocante și antihipertensive. Riscul de hipertensiune arterială și de alte reacții adverse cardiovasculare poate crește (vezi pct. „Contraindicații”).
- *Antidepresive triciclice (de exemplu amitriptilină)*: administrarea concomitentă cu fenilefrină poate crește riscul de reacții adverse cardiovasculare (vezi pct. „Contraindicații”).
- *Digoxină și glicozide cardiace*: utilizarea concomitentă de fenilefrină cu digoxină sau cu glicozide cardiace poate crește riscul de apariție a unui ritm cardiac neregulat sau infarct miocardic.
- *Alcaloizi de ergot (ergotamină și metisergidă)* cresc riscul de ergotism.
- *Warfarină și alte cumarinice*: prin utilizarea zilnică, prelungită, de paracetamol efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice poate fi accentuat, fiind însoțit de o creștere a riscului de sângerare; utilizarea ocazională nu are un efect semnificativ.
- 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).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea acestui medicament nu este recomandată în timpul sarcinii din cauza conținutului de fenilefrină și cafeină.

Este posibilă o creștere a riscului de greutate redusă la naștere și de avort spontan asociată cu consumul de cafeină în timpul sarcinii.

Paracetamol

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate echivoce.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării fără recomandarea medicului.

Cafeina care ajunge în laptele matern poate avea un efect stimulant asupra sugarilor.

Fenilefrina poate fi excretată în laptele matern.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date.

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

Acest medicament are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Această atenționare este valabilă în special la începutul tratamentului, la creșterea dozei sau schimbarea tratamentului și în cazul ingestiei concomitente de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. La acest punct, frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice (angioedem, dispnee, hipersudorație, greață, hipotensiune arterială mergând până la șoc), anafilaxie. Reacții de hipersensibilitate cutanate incluzând erupții cutanate tranzitorii, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: fatigabilitate, cefalee, amețeli, insomnie, anxietate, nervozitate, iritabilitate, neliniște și excitabilitate

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: agravare a unui glaucom cu unghi îngust pre-existent, midriază, glaucom cu unghi închis acut, cel mai probabil la pacienții diagnosticați cu glaucom cu unghi închis

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: hipertensiune arterială, palpitații, tahicardie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: bronhospasm

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: xerostomie, greață, vărsături, diaree, anorexie

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: disfuncție hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dermatite alergice). Reacții de hipersensibilitate – inclusiv apariția sensibilității încrucișate la alte medicamente simpatomimetice.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: disfuncție renală, disurie, retenție urinară. Cel mai probabil, aceasta poate apărea la pacienții cu obstrucție la nivelul vezicii urinare, cum ar fi în cazul hipertrofiei de prostată.

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

Simptome

Supradozajul cu paracetamol poate duce la leziuni hepatice care pot fi fatale.

Simptomele apar în general în primele 24 de ore și pot cuprinde: greață, vărsături, anorexie, paloare și dureri abdominale sau pacienții pot fi asimptomatici.

Simultan, se observă niveluri crescute ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei împreună cu niveluri crescute de protrombină care pot apărea la 12 până la 48 de ore după administrare.

Afectarea ficatului este probabilă la pacienții care au luat mai mult decât dozele recomandate de paracetamol. Cantitățile în exces de metabolit toxic se leagă ireversibil de țesutul hepatic.

Unii pacienți pot prezenta un risc crescut de afectare hepatică din cauza toxicității paracetamolului.

Factorii de risc includ:

- Pacienți cu afecțiuni hepatice
- Pacienți vârstnici
- Copii mici

- Pacienți care urmează un tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care sunt inductori enzimatici hepatici.
- Pacienți care consumă regulat alcool etilic, în exces față de cantitățile recomandate
- Pacienți care prezintă depleție de glutatation, de exemplu tulburări alimentare, fibroză chistică, infecție cu HIV, inaniție, cașexie.

Pot apărea anomalii ale metabolizării glucozei și acidoză metabolică. Poate apărea insuficiența renală acută cu necroză tubulară renală. Au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă și pancreatită.

Tratament

Procedura de urgență

Transfer imediat la spital.

Prelevarea de probe de sânge pentru a determina concentrația plasmatică inițială de paracetamol. În cazul unei singure supradoze acute, concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la cel puțin 4 ore de la ingestie. Dacă nu a trecut mai mult de 1 oră de la supradozaj, trebuie luat în considerare tratamentul cu cărbune activat.

Tratamentul cu N-acetilcisteină trebuie administrat cât mai curând posibil în conformitate cu ghidurile naționale.

Tratamentul simptomatic trebuie inițiat.

Cafeină

Simptome

Supradozajul cu cafeină poate duce la durere epigastrică, vărsături, diureză crescută, tahicardie sau aritmii cardiace, stimulare a SNC (insomnie, neliniște, agitație, excitație, nervozitate, tremor și convulsii).

Trebuie precizat că, pentru simptomele semnificative clinic apărute în cazul supradozajului cu cafeină, cantitatea ingerată va fi asociată cu toxicitatea hepatică gravă indusă de paracetamol.

Tratament

Nu este disponibil un antidot specific, dar se pot aplica măsuri de susținere a funcțiilor vitale.

Fenilefrină

Simptome

Este de așteptat ca supradozajul cu fenilefrină să ducă la efecte similare celor prezentate ca reacții adverse. Simptomele suplimentare pot include hipertensiune arterială și, posibil, bradicardie reflexă. În cazuri severe, pot apărea confuzie, halucinații, convulsii și aritmii. Cu toate acestea, cantitatea de fenilefrină necesară pentru a produce toxicitate gravă ar fi mai mare decât cantitatea de paracetamol necesară pentru producerea toxicității hepatice.

Tratament

Se va institui tratament adecvat, în funcție de situația clinică. Hipertensiunea arterială severă trebuie tratată cu medicamente alfa blocante, cum este fentolamina.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate combinate pentru răceală, paracetamol în combinații.

Cod ATC: R05XA01.

Paracetamol

Efectul analgezic: paracetamolul este cel mai eficient în atenuarea durerilor de mică intensitate, de etiologie non-viscerală. Paracetamolul nu are efecte antiinflamatorii.

Efectul antipiretic: paracetamolul își exercită efectul antipiretic printr-un mecanism similar cu cel al salicilaților. Paracetamolul reduce temperatura corporală la pacienții cu febră, dar în cazuri rare reduce temperatura corporală normală. Medicamentul acționează la nivelul hipotalamusului pentru producerea efectului antipiretic; dispariția căldurii este crescută ca urmare a vasodilatației și a fluxului sanguin periferic crescut. Paracetamolul reduce febra prin inhibarea acțiunii substanțelor endogene cu efect piretic asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării.

Fenilefrină

Fenilefrina este un stimulant al receptorilor alfa-adrenergici, cu efect redus asupra receptorilor beta-adrenergici de la nivelul inimii. Decongestionarea nazală adrenergică acționează prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici din mușchii netezi vasculari, ducând astfel la constricția arteriolelor de la nivelul mucoasei nazale și la reducerea fluxului sanguin din zona congestionată, edematoasă. De asemenea, este îmbunătățită și funcționarea trompei lui Eustache.

Cafeină

Cafeina accentuează potențialul terapeutic al paracetamolului. A fost observată o ușoară influență pozitivă asupra vitezei de absorbție a paracetamolului: cafeina a crescut ASC și C_{max} ale paracetamolului cu 29%, respectiv 15%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paracetamol: paracetamolul se absoarbe rapid și complet la nivel gastrointestinal, atingând concentrațiile plasmatice maxime într-un interval de 40 – 60 de minute. Administrarea pe cale orală prezintă o biodisponibilitate absolută de 60 – 70%. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp crește proporțional cu doza, indicând o farmacocinetică liniară.

Fenilefrină: fenilefrina este absorbită după administrarea pe cale orală, cu toate acestea, biodisponibilitatea sa este de doar 38%, din cauza metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatice de fenilefrină cresc liniar, odată cu creșterea dozei. Indicele de acumulare pentru fenilefrina administrată repetat este de 1,6.

Cafeină: cafeina este absorbită rapid după administrarea pe cale orală. Concentrațiile plasmatice maxime de cafeină sunt atinse în cel mult o oră. La creșterea dozelor, ASC crește disproporțional, indicând o farmacocinetică non-liniară. Cafeina prezintă o farmacocinetică dependentă de doză.

Distribuție și legare de proteinele plasmatice

Paracetamol: paracetamolul este rapid și uniform distribuit în majoritatea țesuturilor. Circa 25% din doza de paracetamol din sânge se leagă de proteinele plasmatice. La diferite specii de animale, volumul de distribuție este de ordinul a 1 l/kg. Paracetamolul traversează bariera placentară cu o rație de extracție de 0,12. Paracetamolul trece rapid în laptele mamelor care alăptează.

Fenilefrină: volumul de distribuție la starea de echilibru depășește oricum considerabil (184 – 543 l) masa corporală, indicând acumularea în diferite compartimente. Nu există date privind procentul de legare de proteinele plasmatice. Pătrunderea în țesuturile cerebrale pare a fi minimă, iar medicamentul nu pare a fi excretat într-o măsură importantă în laptele matern.

Cafeină: metilxantinele din compoziția cafeinei sunt distribuite în toate compartimentele organismului; acestea traversează bariera placentară și trec în laptele matern. Volumul aparent de distribuție este de 0,4 – 0,6 l/kg. La concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatice a teofilinei este de circa 60%.

Metabolizare și eliminare

Paracetamol: paracetamolul este eliminat aproape complet din organism prin metabolizare. Paracetamolul este metabolizat la nivel hepatic de sistemele enzimatice microzomale. Circa 80 – 85% din paracetamolul din organism este conjugat în principal cu acid glucuronic și, într-o măsură mai mică, cu acid sulfuric. O

cantitate redusă de paracetamol este conjugată și cu cisteină. De asemenea, o cantitate redusă de paracetamol este deacetilată. În cazul unui deficit de glutation, este generat metabolitul hepato-toxic N-acetil-p-benzochinonimină. Paracetamolul este excretat în urină, în principal sub formă de glucuronoconjugat, împreună cu mici cantități de sulfat și mercaptat de paracetamol și sub formă nemodificată. Aproximativ 85% dintr-o doză de paracetamol este excretată în urină ca paracetamol liber sau conjugat. Paracetamolul are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,25 – 3 ore.

Fenilefrină: fenilefrina este metabolizată intensiv la nivelul peretelui intestinal și hepatic, ceea ce duce la o biodisponibilitate de doar 38% după administrarea pe cale orală. Principala cale de metabolizare este prin sulfo-conjugare, sulfo-conjugații fiind formați în principal la nivelul peretelui intestinal precum și prin deaminare oxidantă, prin intermediul monoaminoxidazei. De asemenea, apare și o glucuronoconjugare într-o oarecare măsură a fenilefrinei. Atât fenilefrina în formă nemodificată cât și metaboliții săi sunt eliminați aproape în întregime prin urină. Doar o cantitate redusă, 2,6%, este eliminată sub formă nemodificată după administrarea pe cale orală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fenilefrinei este cuprins între 2,1 și 3,4 ore.

Cafeină: metilxantinele din compoziția cafeinei sunt eliminate în principal prin metabolizare hepatică. Doar 5% din doza de cafeină administrată este recuperată în formă nemodificată din urină. Cafeina este metabolizată la om prin demetilare în 1- și 7-metilxantină, 1,7-dimetilxantină și în acid 1,3-dimetiluric și prin oxidare la poziția 8. La om, principalele căi de metabolizare sunt continuate prin formarea de paraxantină (1,7-dimetilxantină), ducând la principalul metabolit urinar, 1-metilxantină, la acid 1-metiluric și la un derivat uracilic acetalat. Cel puțin 4 izoforme umane CYP sunt implicate în metabolismul cafeinei. Procentul de cafeină excretat în urină în formă nemodificată este redus, 1,2 – 3,0%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la diferite specii este cuprins între 1 și 4 ore.

Farmacocinetica la pacienți cu insuficiență renală/hepatică

Paracetamol: la pacienții cu hepatită a fost observată afectarea eliminării paracetamolului, în timp ce concentrațiile plasmatice maxime nu au fost modificate. Metaboliții sulfo- și glucuronoconjugați ai paracetamolului se acumulează considerabil la pacienții cu insuficiență renală.

Fenilefrină: nu sunt disponibile date privind cinetica la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, dat fiind că doar 16% din doza de fenilefrină administrată pe cale orală este excretată prin urină în formă nemodificată în 24 de ore, este posibil ca o reducere a funcției renale să ducă la o reducere semnificativă a clearance-ului acesteia, prelungind astfel timpul de înjumătățire plasmatică și ducând la acumulare, însoțită de reacțiile adverse corespunzătoare. Dat fiind că fenilefrina este metabolizată într-o mai mare măsură la nivelul peretelui intestinal decât la nivel hepatic, este puțin probabil ca insuficiența hepatică să ducă la modificări semnificative, după administrarea pe cale orală.

Cafeină: eliminarea cafeinei nu este modificată semnificativ de ciroza hepatică.

Farmacocinetica la vârstnici

Paracetamol: concentrațiile plasmatice ale paracetamolului nu sunt influențate de vârstă. Metaboliții sulfo- și glucuronoconjugați ai paracetamolului se acumulează într-o mai mică măsură la pacienții vârstnici. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost în medie de 2,7 ore și nu a fost legat de vârstă sau de sex. Volumul de distribuție a scăzut odată cu vârsta la ambele sexe. Clearance-ul paracetamolului tinde să se reducă odată cu vârsta la ambele sexe, dar diferențele au fost marginal semnificative.

Fenilefrină: sunt disponibile date minime privind farmacocinetica fenilefrinei la vârstnici. În cadrul unui studiu clinic, timpul de înjumătățire plasmatică observat a fost de 8,1 ore, cu circa 45% mai mare la vârstnici, iar volumul aparent de distribuție a fost cu circa 25% mai mare. Chiar dacă la copii sunt utilizate în mod extensiv decongestionante nazale, nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru copii. Cu toate acestea, eliminarea renală poate fi compromisă la copiii foarte mici.

Cafeină: comparând farmacocinetica cafeinei la tinerii sănătoși cu cea de la vârstnici, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiile plasmatice maxime și procentele din doza administrată oral disponibile sistemic au fost în esență identice la ambele grupe de vârstă. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cuprinși între 2,27 și 9,87 ore. Volumul mediu de distribuție a fost semnificativ mai redus la pacienții vârstnici.

Tratamentul combinat cu paracetamol, cafeină și fenilefrină este susținut atât de caracteristicile farmacocinetice comparabile ale medicamentelor cât și de eficacitatea farmacodinamică a combinației, cele două completându-se una pe cealaltă. Potențialul de interacțiune al combinației pare să fie redus. Nu există dovezi care să sprijine ideea unui risc toxicologic crescut al combinației față de efectele medicamentelor individuale, cu excepția creșterii răspunsului farmacodinamic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță din literatura de specialitate privind aceste substanțe active nu au relevat nicio dovadă pertinentă și concludentă care să aibă relevanță pentru dozele și modul de utilizare recomandate și care să nu fi fost deja menționate în altă parte a acestui Rezumat al Caracteristicilor Produsului.

Paracetamol

Toxicitatea paracetamolului a fost studiată extensiv la numeroase specii de animale. Studiile preclinice la șobolani și șoareci au indicat valorile LD₅₀ după o doză orală unică de 3,7 g/kg și, respectiv, 338 mg/kg. Toxicitatea cronică la aceste specii, după doze de multe ori mai mari decât doza terapeutică la om, apare ca urmare a degenerării și necrozei țesuturilor hepatice, renale și limfatice și a modificărilor hematologice. Metaboliții considerați responsabili de aceste efecte au fost identificați și la om. Din această cauză, paracetamolul nu trebuie utilizat pe perioade lungi de timp și în doze mari. La dozele terapeutice uzuale, paracetamolul nu este asociat cu un risc genotoxic sau carcinogen. Nu există dovezi din studiile la animale ale unui risc de toxicitate embrionară sau fetală indus de paracetamol. 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

Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula:

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din OPA-Al-PVC/hârtie laminată-Al-PVC-PVAC: 3 ani.
Blistere din PVC-PVDC/Al: 21 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Blistere din OPA-Al-PVC/hârtie laminată-Al-PVC-PVAC sau
- Blistere din PVC-PVDC/Al

Blisterele sunt ambalate în cutii de carton.

Mărimile de ambalaj sunt: 10, 12, 20 și 24 de capsule

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13485/2020/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Martie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024