

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GRIPPOSTAD C capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține paracetamol 200 mg, acid ascorbic 150 mg, cafeină anhidră 25 mg și maleat de clorfenamină 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: 2,5 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase cu capacul de culoare galben opacă, corpul capsulei de culoare albă opacă și conținând pulbere albă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al simptomelor corizei apărute concomitent, cum sunt cefaleea și dureri ale membrelor, congestie nazală și tuse neproductivă. Grippostad C reduce febra în cazul în care, concomitent aceasta sau o creștere a temperaturii corpului apar.

Din cauza combinației fixe de substanțe active din Grippostad C, dozele nu pot fi ajustate individual pentru tulburări care privesc în principal unul singur dintre simptomele de mai sus. În aceste cazuri sunt preferabile medicamente cu formule diferite.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulții și adolescenții cu vârsta peste 12 ani iau 2 capsule de 3 ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală

Dozele trebuie reduse sau intervalul dintre doze trebuie prelungit în cazul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală și cu sindrom Gilbert.

Grippostad C nu trebuie utilizat în cazul insuficienței hepatice și/sau renale severe (vezi pct. 4.3)

Mod de administrare

Capsulele se înghit cu o cantitate suficientă de lichide.

Durata tratamentului

Grippostad C nu trebuie utilizat pe perioade mari de timp sau în doze mari fără a consulta un medic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă,

Copii cu vârsta sub 12 ani

Sarcină

Alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grippostad C trebuie administrat doar cu prudență deosebită sau după consultarea unui medic în caz de

- insuficiență renală,
- Insuficiență hepatică,
- sindrom Gilbert,
- urolitiază oxalică,
- afecțiuni legate de depozitarea fierului (talasemie, hemocromatoză, anemie sideroblastică),
- abuz cronic de alcool etilic,
- obstrucție piloro-duodenală și obstrucție a evacuării vezicii urinare,
- glaucom cu unghi închis
- ulcere ventriculare sau duodenale,
- hipertiroidism
- aritmii cardiace (risc de accentuare a tahicardiei și de extrasistole),
- tulburări de anxietate (risc de accentuare)

În cazul febrei mari, a semnelor de infecție secundară, al agravării simptomelor sau al apariției altor complicații, trebuie consultat un medic.

În general, medicamentele pe bază de paracetamol trebuie utilizate doar timp de câteva zile și în doze reduse în lipsa recomandării unui medic sau a unui stomatolog.

Utilizarea prelungită și necorespunzătoare a dozelor mari de analgezice poate duce la cefalee care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor acestor medicamente.

Atenționări

Paracetamol

Similar altor medicamente care conțin paracetamol, depășirea dozei recomandate poate duce la leziuni hepatice severe. În aceste cazuri este necesar tratament medical imediat.

Pentru a evita riscul de supradozaj, se va verifica de asemenea că, în cazul utilizării altor medicamente care conțin paracetamol, nu este depășită doza maximă zilnică de paracetamol (care în cazul unei greutate corporale mai mari de 43 kg este de 4000 mg paracetamol).

Acid ascorbic

În cazuri izolate, pacienții cu deficiență congenitală de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază au prezentat anemii hemolitice uneori severe după utilizarea de doze mari (4 g pe zi) de acid ascorbic. Din această cauză trebuie evitată depășirea dozei recomandate.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de zaharază-izomaltază, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni sunt cunoscute pentru substanțele active individuale ale Grippostad C:

Paracetamol

- utilizarea concomitentă împreună cu medicamente care încetinesc golirea gastrică, de ex. propantelina, poate reduce viteza de absorbție și, astfel, poate întârzia instalarea efectelor paracetamolului
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care accelerează golirea gastrică, de ex. metoclopramidul, poate accelera absorbția și grăbi instalarea efectelor paracetamolului.
- utilizarea concomitentă de AZT (zidovudină) crește tendința de apariție a neutropeniei. Din această cauză, Grippostad C trebuie utilizat împreună cu AZT doar la recomandarea medicului
- utilizarea probenecidului inhibă legarea paracetamolului de acidul glucuronic și duce, astfel, la reducerea de două ori a clearance-ului paracetamolului. În cazul utilizării împreună cu probenecid, doza de paracetamol trebuie redusă
- salicilamidele pot prelungi timpul de înjumătățire prin eliminare al paracetamolului
- este necesară o atenție specială în cazul utilizării împreună cu medicamentele care cauzează inducție enzimatică, ca și în cazul substanțelor cu potențial hepatotoxic (vezi pct. 4.9)
- utilizarea repetată a paracetamolului timp de mai multe săptămâni accentuează efectele anticoagulantelor. Utilizarea ocazională a paracetamolului nu are un efect semnificativ.
- colestiramina reduce absorbția paracetamolului.

Maleatul de clorfenamină

Utilizarea concomitentă de maleat de clorfenamină și medicamente deprimante ale sistemului nervos central sau alcool etilic potențiază efectul sedativ.

Cafeină

- Cafeina poate reduce efectul sedativ al anumitor substanțe cum ar fi de ex. barbituricele, antihistaminicele etc.
- Cafeina acționează sinergic asupra efectelor tahicardice ale, de ex., simpatomimeticelor, tiroxinei etc.
- În cazul utilizării concomitente împreună cu teofilină, eliminarea teofilinei poate fi redusă
- Cafeina accentuează potențialul de instalare a dependenței al substanțelor efedrinice.
- Asocierea de cafeină și substanțe cu spectru larg de acțiune (de ex. benzodiazepinele) poate produce interacțiuni individuale diferite și neprevăzute.
- Contraceptivele orale, cimetidina și disulfiramul reduc descompunerea hepatică a cafeinei, barbituricele și nicotina o accelerează.
- Utilizarea concomitentă împreună cu inhibitori ai girazei de tipul acidului chinolin-carboxilici poate reduce eliminarea cafeinei și a metabolitului paraxantină

Acid ascorbic

Până în prezent nu sunt cunoscute niciun fel de interacțiuni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea Grippostad C este contraindicată în timpul sarcinii deoarece studiile epidemiologice indică faptul că maleatul de clorfenamină crește riscul de anomalii și tumori craniene și la nivelul SNC în copilărie. Rezultatele unui studiu au indicat de asemenea o creștere a riscului de fibroplazie retrolentală la copiii născuți prematur după expunerea la antihistaminice în ultimele două săptămâni dinaintea nașterii.

Alăptarea

Deoarece nu se cunoaște dacă maleatul de clorfenamină este excretat în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul utilizării Grippostad C.

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

Chiar și atunci când este administrat în mod adecvat, acest medicament poate altera vigilența într-o asemenea măsură încât este afectată și capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aceasta se aplică în special în cazul ingestiei concomitente de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: pentru substanța activă paracetamol, au fost raportate cazuri de reacții severe de hipersensibilitate (edem angioneurotic, dispnee, hipersudorație, greață, hipotensiune arterială mergând până la insuficiență circulatorie și șoc anafilactic)

Cu frecvență necunoscută: în cazuri izolate, au fost observate reacții cutanate buloase cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică/sindromul Lyell, aflate în legătură temporală cu utilizarea Grippostad C.

Tulburări hematologice și limfatic

Foarte rare: modificări ale tabloului sanguin cum ar fi leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, purpura trombocitopenică, pancitopenie, anemie aplastică și, la doze mari, formare de methemoglobină.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Foarte rare: reacții psihotice

Cu frecvență necunoscută: neliniște interioară, insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: dischinezie

Cu frecvență necunoscută: sedare, somnolență

Tulburări oculare

Foarte rare: declanșarea glaucomului (glaucom cu unghi închis), tulburări vizuale

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: aritmii cardiace cum este de ex. tahicardia

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: hipersensibilitate respiratorie, paracetamolul poate declanșa la persoanele cu predispoziție bronhospasme (astm analgezic)

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: xerostomie

Foarte rare: disconfort gastro-intestinal

Tulburări hepatobiliare

Rare: creștere a valorilor transaminazelor hepatice

Foarte rare: după utilizarea de doze mari pe perioade prelungite de timp sau după supradozaje pot apărea leziuni hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: reacții alergice cutanate (eritematoase sau urticarie), posibil însoțite de creștere a temperaturii (febră medicamentoasă) și leziuni ale mucoaselor.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: tulburări de micturiție. După utilizarea de doze mari pe perioade prelungite de timp pot apărea leziuni renale.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: utilizarea paracetamolului poate influența determinarea acidului uric din sânge, prin metoda cu acid fosfowolframic, precum și determinarea glicemiei prin metoda cu peroxidaza glucozo-oxidazică.

După administrarea de doze de acid ascorbic la nivelul gramelor, concentrațiile urinare de acid ascorbic pot crește într-o asemenea măsură încât poate fi perturbată evaluarea a diferiți parametri clinico-chimici (glucoză, acid uric, creatinină, fosfat anorganic).

De asemenea, utilizarea de doze de nivelul gramelor poate duce la rezultate fals negative în încercarea de identificare a sângelui idiopat din fecale. În general, pot fi afectate metodele chimice de laborator bazate pe reacții de culoare.

Reacțiile la testele cutanate pentru alergii pot fi reduse de maleatul de clorfenamină.

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

Până în prezent nu sunt cunoscute cazuri de supradozaj cu Grippostad C.

Simptomele supradozajului cu Grippostad C sunt compilate pe baza simptomelor intoxicației cu fiecare dintre substanțele componente.

Paracetamol

Există un risc crescut de intoxicație, în special la pacienții vârstnici, copiii mici, pacienții cu tulburări hepatice, etilism cronic, malnutriție cronică, precum și pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care produc inducție enzimatică. În aceste cazuri, supradozajul poate evolua și fatal.

De regulă, simptomele apar în primele 24 de ore și pot include greață, vărsături, anorexie, paloare și dureri abdominale, urmate de o ameliorare a simptomelor subiective, cu toate că persistă o durere abdominală ușoară, dovadă a leziunilor hepatice.

Supradozajul cu circa 6 g paracetamol sau mai mult, în doză unică la adulți sau 140 mg paracetamol/kg, în doză unică la copii, conduce la necroză celulară hepatică, care poate cauza necroză completă și ireversibilă și ulterior insuficiență hepatocelulară, acidoză metabolică și encefalopatie. Aceasta poate evolua către comă (uneori fatală). Concomitent, au fost observate creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (AST, ALT), lactat dehidrogenazei și bilirubinei, însoțite de o creștere a timpului de protrombină, care poate apărea la 12-48 de ore de la supradozaj. În general, simptomele clinice ale leziunilor hepatice devin manifeste după 2 zile și ating un maximum după 4-6 zile.

Chiar dacă nu apar leziuni hepatice severe, poate apărea o insuficiență renală acută, asociată cu necroză tubulară acută. Alte simptome non-hepatice observate după supradozajul cu paracetamol includ anomaliiile miocardice și pancreatita.

Maleat de clorfenamină

Supradozajul poate duce la sindrom anticolinergic cu eritem facial, ataxie, agitație, halucinații, tremor muscular, convulsii, midriază fixă, xerostomie, constipație și febră anormal de mare. Mai mult, pot apărea semne ale intoxicației la nivelul SNC (halucinații, lipsă de coordonare a mișcărilor sau convulsii). Simptomele finale sunt coma, stopul respirator și colapsul cardiovascular.

Cafeină

În cazul ingerării unei doze de cafeină de 1 g sau mai mult pot apărea semne ale intoxicației: tremor, simptome la nivelul SNC, reacții cardiovasculare (tahicardie, leziuni miocardice).

Acid ascorbic

Pentru riscul de hemoliză și litiază renală, vezi pct. 4.4. După doze unice de mai mult de 3 g poate apărea mai puțin frecvent diaree osmotică tranzitorie, însoțită de simptomele abdominale uzuale, iar după utilizarea a 10g, aceasta apare aproape întotdeauna.

Managementul supradozajului

Tratamentul supradozajului este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate combinate pentru răceală, combinații, codul ATC: R05XA01.

Paracetamol

Paracetamolul are un efect analgezic, antipiretic și foarte ușor antiflogistic. Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu a fost pe deplin stabilit. A fost demonstrată inhibarea marcantă a sintezei prostaglandinelor cerebrale, în timp ce inhibarea sintezei prostaglandinelor periferice este redusă. În plus, paracetamolul inhibă efectele pirogenilor endogeni asupra centrului hipotalamic de reglare a temperaturii.

Maleat de clorfenamină

Clorfenamina este un antihistaminic H1 clasic, care inhibă efectele histaminei ce apar în cursul reacțiilor imune. În cazul infecțiilor similare gripei, aceste efecte includ creșterea permeabilității capilarelor și efecte constrictoare la nivelul musculaturii netede, în special a bronhiilor. Combaterea edemului mucoasei nazale și scăderea secreției de mucus ușurează respirația.

Cafeină

Cafeina este un derivat al xantinei și accentuează proprietățile analgezice ale paracetamolului.

Acid ascorbic

Acidul ascorbic este o substanță esențială pentru om. Acidul ascorbic și acidul dehidroascorbic format în organism din acid ascorbic, compun un sistem redox de mare importanță fiziologică.

Datorită potențialului său redox, acidul ascorbic acționează ca un co-factor al multor sisteme enzimatice (colagenizarea, sinteza catecolaminei, hidroxilarea steroizilor, tirozinei și substanțelor străine de organism, biosinteza carnitinei, regenerarea acidului tetrahidrofoloc ca și alfa-amidarea peptidelor, de exemplu ACTH și gastrină).

Deficitul de acid ascorbic afectează rezistența organismului, în special chemotaxia, activarea suplimentelor și producerea de interferon. Nu sunt complet stabilite încă toate funcțiile biologice moleculare.

Acidul ascorbic îmbunătățește absorbția sărurilor de fier prin reducerea ionilor ferici și formarea de chelați ferici. Acidul ascorbic blochează reacția în lanț declanșată de radicalii de oxigen din compartimentele hidratate ale organismului. Funcțiile antioxidante sunt în strânsă legătură biochimică cu cele ale vitaminei E, vitaminei A și a carotinoizilor. Nu este încă suficient demonstrată o reducere a substanțelor potențial carcinogene de la nivelul tractului gastrointestinal de către acidul ascorbic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție

După administrarea pe cale orală, paracetamolul se absoarbe rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 30-60 de minute de la ingerare.

Distribuție

Paracetamolul se distribuie rapid în toate țesuturile. Concentrațiile sanguine, plasmatice și salivare sunt comparabile. Legarea de proteinele plasmatice este redusă.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat predominant la nivel hepatic, în principal pe două căi: conjugarea cu acid glucuronic și cu acid sulfuric. La doze mai mari decât cele terapeutice, cea de a doua cale este rapid saturată. Într-o mică măsură, metabolizarea are loc și prin intermediul citocromului P450 (în special izoenzima CYP 2E1), ducând la formarea metabolitului iminic N-acetil-p-benzochinonă, care, în mod normal, este rapid detoxificat de către glutatation și legat de cisteină și de acidul mercaturic. În cazurile de intoxicații masive, cantitatea de metabolit toxic crește.

Eliminare

Paracetamolul este eliminat în principal prin urină. 90% din cantitatea absorbită este excretată pe cale renală în primele 24 de ore, în special sub formă de glucuronoconjugată (60-80%) și de sulfoconjugată (20-30%). Mai puțin de 5% din cantitate este eliminată sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică și renală, în urma supradozajului și la nou-născuți. Efectul maxim și durata medie de acțiune (4-6 ore) sunt în mare corelate cu concentrațiile plasmatice.

Insuficiență renală

Eliminarea paracetamolului și a metabolizilor săi este întârziată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <10 ml/min).

Pacienți vârstnici

Capacitatea de conjugare nu este modificată.

Maleat de clorfenamină

După administrarea pe cale orală a unei doze de clorfenamină, concentrația plasmatică maximă se realizează în 1 - 2 ore. Durata de acțiune a clorfenaminei este de aproximativ 3 - 6 ore. Metabolizarea se realizează în special în ficat, prin hidroxilare și conjugare, dar și prin demetilare și formare de N- și S- oxizi.

Biodisponibilitatea după administrarea pe cale orală este de 25-50% din cauza metabolizării extensive la primul pasaj hepatic, redusă în cazul insuficienței hepatice. Legarea de proteinele plasmatice este de 69-72%. Volumul aparent de distribuție este relativ mare, de 3-7 l/kgc. Timpul de înjumătățire a concentrațiilor plasmatice de maleat de clorfenamină este de 15-36 ore la adulți și de 10-13 ore la copii. În cazul insuficienței renale este de așteptat prelungirea timpului de înjumătățire al metabolizilor. Pe baza nivelului pH-ului (bazic la acid), 0-34% din doză este eliminată prin urină în formă nemodificată de clorfenamină. După administrarea prelungită poate apărea acumularea.

Cafeina

După administrarea pe cale orală, cafeina este absorbită rapid și aproape complet ($t_{1/2}$ =2-13 minute) și este biodisponibilă aproape complet. După ingerarea a 5 mg/kg, C_{max} a fost atinsă după 30-40 de minute. Legarea de proteinele plasmatice variază între 30 și 40%, iar volumul de distribuție este cuprins între 0,56 și 1,06

l/kg. Cafeina este distribuită în toate compartimentele și traversează rapid barierele hemato-cerebrală și placentară și este excretată în laptele matern.

Timpul de înjumătățire a concentrațiilor plasmatice este cuprins între 4,1 și 5,7 ore, variațiile intra și interindividuale ducând la valori de până la 9 sau 10 ore.

Cafeina și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. 86% din doza administrată a fost recuperată din urina colectată timp de 48 de ore, din aceasta, doar un maximum de 1,8% a fost reprezentat de cafeină nemodificată. Principalii metaboliți sunt acidul 1-metil-uric (12-38%), 1-metilxantina (8-19%) și 5-acetilamino-6-amino-3-metil-uracilul (15%). Fecalele conțin doar 2-5% din doză. Acidul 1,7-dimetil-uric a fost identificat ca principal metabolit, reprezentând 44% din cantitatea totală.

Acid ascorbic

Acidul ascorbic este absorbit la nivelul intestinului subțire, în funcție de concentrație. Odată cu creșterea dozei unice, biodisponibilitatea scade la 60-75% după o doză de 1 g, aproximativ 40% după o doză de 3 g, până la un minimum de 16% după o doză de 12 g. Frația neabsorbită este descompusă la nivelul mucoasei colonului, în special în CO₂ și acid organic.

La adulții sănătoși, rata maximă de metabolizare de 40 până la 50 mg/zi este atinsă cu concentrații plasmatice de 0,8-1,0 mg/dl. Metabolizarea maximă zilnică se află în jurul valorii de 1 mg/kgc. După doze orale extrem de mari administrate pe termen scurt, concentrații plasmatice de 4,2 mg/dl pot fi atinse după 3 ore.

În aceste condiții, 80% din acidul ascorbic nemodificat este eliminat prin urină. Timpul mediu de înjumătățire este de 2,9 ore. Eliminarea renală se face prin filtrare glomerulară, urmată de reabsorbția în tubulii proximali. Limitele superioare ale concentrațiilor plasmatice de acid ascorbic la adulții sănătoși sunt de 1,34 ± 0,21 mg, la bărbați și de 1,46 ± 0,22 mg, la femei.

Cantitatea totală de acid ascorbic din organism după administrarea regulată de aproximativ 180 mg/zi este de cel puțin 1,5 g. Acumulări accentuate se constată la nivelul glandei pituitare, glandei suprarenale, al cristalinului și al leucocitelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută și cronică

Paracetamol

În cadrul studiilor la animale, realizate pe șobolani și șoareci, care au cercetat toxicitatea cronică, subcronică și cronică a paracetamolului, au fost observate leziuni gastro-intestinale, modificări ale tabloului sanguin, modificări degenerative ale parenchimului hepatic și renal până la necroză. Se crede că aceste modificări sunt cauzate, pe de o parte, de mecanismul de acțiune al paracetamolului (vezi mai sus), iar pe de alta de metabolizarea sa. Acei metaboliți presupuși a fi cauza efectelor toxice și a modificărilor organice corespunzătoare au fost observați și la om. Din această cauză, paracetamolul nu trebuie utilizat în doze mari sau pe perioade prelungite.

În cazul dozelor zilnice de 3,9 g și 2,9 g și a duratei tratamentelor de un an, au fost raportate cazuri reversibile de hepatită cronică agresivă. Dozele zilnice orale care produc leziuni hepatice semnificative la pacienții non-alcoolici se găsesc în jurul valorii de 5,8 g, cazuri în care semnele intoxicației au fost observate cel mai devreme la 3 săptămâni de la administrare.

Maleat de clorfenamină

După administrarea pe cale orală a maleatului de clorfenamină, DL₅₀ la șoareci a fost de 162 mg/kgc. Studiile privind toxicitatea cronică nu au produs dovezi privind efecte toxice specifice ale substanței.

Cafeină

În cadrul studiilor la animale, după utilizarea de lungă durată și în doze mari, nesemnificative terapeutic, cafeina a provocat ulcere gastrointestinale, leziuni hepatice și renale.

Acid ascorbic

Studiile cronice și subcronice la șobolani nu au produs dovezi privind efecte toxice specifice ale substanței.

Potențial mutagen și cancerigen

Paracetamol

Studii extensive nu au demonstrat niciun risc genotoxic relevant pentru paracetamol în cazul utilizării de doze terapeutice (adică netoxice). Studiile privind utilizarea pe termen lung la șobolani și șoareci nu au indicat niciun efect carcinogen relevant în cazul dozelor non-hepatotoxice de paracetamol.

Maleat de clorfenamină

Testele *in vitro* cu clorfenamină nu au evidențiat un potențial mutagen relevant în cazul utilizării clinice. Studiile pe termen lung la șobolani și șoareci nu au evidențiat un potențial carcinogen.

Cafeină

Ca toate xantinele metilate, cafeina prezintă *in vitro* un potențial de rupere a cromozomilor. Totalitatea studiilor științifice asupra metabolizării și a proprietăților mutagene ale cafeinei nu au indicat că sunt de așteptat efecte mutagene ale cafeinei *in vivo*. Studiile privind utilizarea pe termen lung nu au evidențiat niciun potențial carcinogen al cafeinei.

Acid ascorbic

Studiile privind utilizarea pe termen lung la șoareci nu au evidențiat niciun potențial carcinogen. Studiile pe culturi de celule sau la animale nu au evidențiat niciun potențial mutagen în cazul intervalelor de doze terapeutice.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Paracetamol

Paracetamolul traversează bariera placentară.

Studiile la animale și a experienței la om de până în prezent nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra funcției de reproducere.

Maleat de clorfenamină

Clorfenamina nu a fost suficient testată în privința riscului de toxicitate asupra funcției de reproducere. Nu sunt disponibile date privind fertilitatea și efectele asupra dezvoltării post-natale.

Cafeină

Cafeina traversează bariera placentară. La doze foarte mari de cafeină au fost observate rezultate contradictorii la diferite specii de animale (șobolan, soarece, iepure) privind efectele dăunătoare asupra fătului. Au fost observate efecte embriotoxice și fetotoxice, dar nu teratogene, la șobolani, după administrarea de doze foarte mari de cafeină (mai mult de 100 mg/kgc). Nu a fost observată o creștere a riscurilor asupra cursului sarcinii sau asupra dezvoltării copilului în cazul dozelor semnificative terapeutic sau a consumului de cafea.

Acid ascorbic

Studiile la două specii de animale cu doze de 150, 250, 500 și 100 mg/kgc nu au evidențiat niciun fel de efecte fetotoxice. Acidul ascorbic este excretat în laptele matern și traversează bariera placentară prin difuzie simplă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gelatină

Tristearat de glicerol

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Galben de chinolină (E104)

Eritrozină (E 127)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere Al/PVDC-PVC a câte 10 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9421/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

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