

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

cemolPLUS 500 mg/3 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg și maleat de clorfeniramină 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul rinitelor alergice din cursul afecțiunilor acute rinofaringiene, asociate cu febră și cefalee.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

1-2 comprimate cemolPLUS 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 între 12-15 ani

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

Copii sub 12 ani

Nu se recomandă administrarea la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

Comprimatele se vor administra cu o jumătate de ora 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 substanțele active, fenacetină sau alte antiinflamatoare sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte antihistaminice;

Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;

Insuficiență hepatocelulară;

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;

Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) non-selective;

Copii sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea cemolPLUS impune prudență în următoarele situații:

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;

Asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene se va face la doze adaptate și se va evita administrarea pe termen lung.

Clorfeniramina:

În caz de insuficiență renală gravă se impune prudență, datorită riscului de acumulare. Clorfeniramina se va administra cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (mai ales la hipertensivi), presiune intraoculară crescută, astm bronșic, ulcer gastro-duodenal, obstrucție pilorică și epilepsie.

Clorfeniramina se administrează cu prudență la copii și la vârstnici.

Datorită prezenței clorfeniraminei, nu se recomandă administrarea concomitentă de cemolPLUS cu alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic.

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

Se recomandă să nu se depășească dozele recomandate;

Daca apar reacții de hipersensibilitate, tratamentul va fi întrerupt imediat;

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Paracetamol:

- agonistii 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.

Clorfeniramina:

- riscul de apariție a reacțiilor adverse ale clorfeniraminei 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.

Interacțiuni cu testele de laborator:

Paracetamolul:

- poate modifica rezultatele unor determinări de laborator: dozarea glicemiei prin metoda glucoz-oxidaz-peroxidazei, concentrației serice de acid 5-hidroxiindolacetic testul cu bentiromidă pentru evaluarea funcției hepatice, determinarea acidului uric plasmatic prin metoda acidului fotofungistic, bilirubină, lactat-dehidrogenază, transaminaze, măsurarea timpului de protrombină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu se recomandă administrarea cemolPLUS în timpul sarcinii și alăptării;

Nu se recomandă administrarea femeilor care alăptează deoarece Paracetamolul și în cantități mici clorfeniramina sunt excretate în laptele matern.

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

Datorită reacțiilor adverse pe care le are (sommolență, stări de oboseală, vertij, 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)

Datorate clorfeniraminei

Tulburări cardiace

Rare: palpitații, bradicardie, tahicardie, extrasistole, aritmii

Tulburări vasculare:

Rare: hipotensiune arterială

Tulburări gastro-intestinale

Rare: greață, vărsături și constipație

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: sedare excesivă și somnolență (mai ales la începutul tratamentului), vertij, tulburări de echilibru, tulburări de memorie, stare confuzională, halucinații, tulburări extrapiramidale;

Foarte rare: efecte de tip excitator (agitație, nervozitate, insomnie) și confuzie

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: leucopenie, trombocitopenie, neutropenie, anemie hemolitică

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate: eritem, eczema, prurit, urticarie, edem Quincke

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: secreții bronșice, constricție toracică

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: retenție urinară

Datorate paracetamolului:

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: trombocitopenie, anemie hemolitică sau agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: -Anafilaxie

-Hipersensibilitate cutanată, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, edem

Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: insuficiență renală acută;

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

Paracetamol

Simptomele supradozajului se manifestă în primele 24 de ore și constau în paloare, greață, senzație de vomă, anorexie, scurtarea respirației, somnolență, slăbiciune și dureri abdominale. La administrarea unor doze mai mari pot apărea fenomene hepatotoxice severe. Pot să apară hipoglicemie, acidoza 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 clorfeniramină

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.

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 clorfeniramină

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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide, paracetamol, combinații exclusiv psiholeptice, codul ATC: N02BE51.

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/B16.

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.

Clorfeniramina

Mecanismul antialergic de acțiune al clorfeniraminei implică blocarea receptorilor H₁ histamina. Intermediarii chimici implicați în rinite alergice au fost considerați a fi histamina, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxane 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 alergia simptomele alergice nazale a fost de asemenea dovedită.

Clorfeniramina are de asemenea un efect inhibitor asupra simptome nazale induse de histamină și prostaglandina D₂. Clorfeniramina 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.

Clorfeniramina blochează efectele histamine 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Paracetamol

Absorbție:

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

Distribuție:

Paracetamolul este distribuit uniform prin majoritatea fluidelor corpului, dar nu și în țesuturile grase.

Legarea de proteinele plasmatiche 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 placenta 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 plasmatiche în raport de circa 25%.

O mică porție (mai puțin de 4%) este metabolizată de către citocromul p 450 cu obținerea unei substanțe intermediare active (N-aceti benziquinonimina), 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 glucuronoconjugăți și sulfoconjugat. Mai puțin de 5% se elimină sub formă nemodificată. T_{1/2} este de 1,9 - 4,3 ore.

Maleat de clorfeniramină

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 nivelurilor maxime apar în 2 ore și scad treptat în următoarele 46 de ore.

Distribuție:

Clorfeniramina este distribuită în sistemul nervos central și este demonstrat faptul că provoacă somnolență. Clorfeniramina este distribuită în mare măsură în toate țesuturile din organism. În cazurile de supradozaj,

clorfeniramina a fost depistată la nivelul creierului, plămâni, rinichi și ficat.

După administrarea orală a unei doze de 12 mg, ³H maleat de clorfeniramina 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 clorfeniramina a fost găsit în proporție de 72% legat de proteinele plasmatic.

Maleatul de clorfeniramina nemedificat, precum și metaboliții acestuia au fost

prezenți în plasmă, și în contrast cu concentrațiile persistente de ³H maleat de clorfeniramină din plasmă, acestea au scăzut în mod constant după 2 ore de la administrarea orală.

Metabolizare:

După administrarea orală a unei doze de 12 mg maleatul de clorfeniramina a fost metabolizat în proporție mare în ficat și excretat în urină sub formă de mono- și di-desmetil clorfeniramina (2 metaboliți inactivi) și cantități mici de clorfeniramina.

Metabolizarea clorfeniraminei (I) a fost examinată in vivo, la șobolani și la voluntari umani.

În afară de maleatul de clorfeniramina nemedificat (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 clorfeniramină este excretată în urină ca metaboliți polari și nepolari iar ca maleat de clorfeniramina nemedificat între 3 și 18%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu este descrisă nicio influență farmacocinetică între paracetamol și clorfeniramină (aceste substanțe fiind substraturi pentru diferite enzimele), astfel încât se presupune că o combinație a celor două medicamente va urma cinetica medicamentelor în monoterapie.

Toxicitatea combinației dintre paracetamol și clorfeniramină 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

Testele de toxicitate după doze repetate au evidențiat toxicitate hepatică, mici modificări renale și nu s-au observat alte efecte.

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 clorfeniramină

Datele experimentale de carcinogenitate și mutagenitate a clorfeniraminei indică lipsa de efecte adverse, dar racemicul și izomerul(+) au arătat unele embriotoxiciități la testele de fertilitate.

Efectul antihistaminic al clorfeniraminei a fost demonstrat in vitro la concentrații de aproximativ 1-10 μg/l iar dozele orale de 0,2-1 mg/kg de histamine antagonice au indus la porcii de Guineea spasmul bronșic.

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

Dozele letale pentru clorfeniramină 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 greutatei corporale brute sau microscopice.

Incidente nesemnificative de neoplasm au fost observate în studiile carcinogenice cu clorfeniramină, 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 clorfeniraminei chiar și în studiul a 3 generații.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon pregelatinizat
Povidonă
Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

SANOSAN S.R.L.
Str. Carpaților, nr. 83-85
Municipiul Brașov, județul Brașov, cod poștal 500269, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9563/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie, 2023

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