

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Antigripal FORTE Cu gust de lamaie pulbere pentru soluție orală

Antigripal FORTE Cu gust de portocale pulbere pentru soluție orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 plic conține:

Paracetamol..... 750 mg

Acid ascorbic .....200 mg

Cofeină anhidră..... 30 mg

Clorhidrat de fenilefrină.....10 mg

Maleat de feniramină..... 20 mg

Excipienți cu efect cunoscut: conține zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală

Pulbere de culoare albă sau aproape albă cu gust de lămâie (sau portocale). În pulbere se admite mici conglomerate.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al infecțiilor respiratorii acute și gripei:

- febrei;
- cefaleei;
- congestiei nazale;
- rinitei;
- durerilor musculare.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Înainte de administrare pulberea trebuie dizolvată în apă.

Conținutul unui plic se va turna într-un pahar, care se va umple apoi până la jumătate cu apă fierbinte. Se amestecă bine. La nevoie, se va adăuga apă rece.

#### *Adulți (inclusiv vârstnici) și copii cu vârsta $\geq 15$ ani*

Se administrează un plic cu pulbere pentru soluție orală la fiecare 4-6 ore, în funcție de necesitate; nu trebuie depășită doza de 4 plicuri în 24 ore.

#### *Copii cu vârsta $< 15$ ani*

Nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 15 ani.

Nu trebuie utilizat mai mult de 5 zile fără recomandarea medicului.

### **4.3. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la paracetamol sau oricare dintre componentele medicamentului;
- ateroscleroză coronariană pronunțată;
- hipertensiune portală;
- hipertensiune arterială;
- diabet zaharat;
- administrarea concomitentă a altor medicamente care conțin substanțe active similare componentelor Antigripal FORTE;
- administrarea concomitentă a antidepresivelor triciclice, inhibitorilor monoaminooxidazei (MAO), beta-adrenoblocantelor, inclusiv timp de 2 săptămâni de la finisarea tratamentului cu inhibitorii MAO;
- sarcină, perioada de alăptare;
- vârsta sub 15 ani;
- alcoolism.

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Medicamentul se administrează cu precauție în caz de hipertireoză, feocromocitom, astm bronșic, boala pulmonară obstructivă cronică, emfizem, bronșită cronică, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, afecțiuni sanguine, hiperbilirubinemii congenitale (sindromul Gilbert, Dubin-Johnson și Rotor), insuficiență hepatică și/sau renală, glaucom cu unghi închis, hiperplazie de prostată.

Pe durata tratamentului se va evita consumul băuturilor alcoolice, a remediilor hipnotice și anxiolitice (tranchilizante). Nu se va administra concomitent cu alte medicamente, care conțin paracetamol.

Pacienții cu patologie cardiacă și afecțiuni ale glandei tiroide nu trebuie să administreze medicamentul fără consultația medicului.

Medicamentul poate provoca somnolență.

Antigripal FORTE plicuri conțin zahăr Conține 3,13 g zahăr/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamentul potențează efectele inhibitorilor monoaminooxidazei (MAO), remediilor sedative, etanolului.

La administrarea concomitentă cu digoxina sau alte glicozide cardiace poate crește riscul dezvoltării aritmiilor și a infarctului miocardic.

Remediile antidepresive, antiparkinsoniene, antipsihotice, derivații de fenotiazină sporesc riscul dezvoltării retenției urinare, xerostomiei, constipațiilor. Glucocorticoizii cresc riscul apariției glaucomului.

Inhibitorii oxidării microzomale (cimetidina) scade riscul acțiunii hepatotoxice.

Metoclopramida și domperidonul intensifică, iar colestiramina reduce viteza absorbției paracetamolului.

Paracetamolul scade eficacitatea remediilor uricozurice.

La administrarea concomitentă cu barbituricele, fenitoina, carbamazepina, rifampicina și alți inductori ai enzimelor microzomale hepatice crește riscul hepatotoxic al paracetamolului.

La majoritatea pacienților, care administrează timp îndelungat warfarină, utilizarea rară a paracetamolului, de obicei, puțin sau practic nu influențează indicele INR. Însă la utilizarea prelungită sistematică paracetamolul intensifică efectul anticoagulantelor indirecte (warfarinei și altor derivați cumarinici), ceea ce crește risul hemoragiilor.

Administrarea unică a unei doze mari de cafeină contribuie la creșterea excreției renale a litiului. Întreruperea bruscă a administrării cafeinei poate duce la creșterea concentrației litiului în serul sanguin.

Clorfenamina concomitant cu inhibitorii MAO, furazolidonul poate provoca criză hipertensivă, excitabilitate, hiperpirexie.

Fenilefrina la administrarea concomitentă cu inhibitorii MAO poate duce la creșterea tensiunii arteriale. Fenilefrina reduce eficacitatea acțiunii beta-blocanților și a remediilor antihipertensive. Antidepresivele triciclice intensifică acțiunea adrenomimetică a fenilefrinei, utilizarea concomitentă a halotanului crește riscul dezvoltării aritmiei ventriculare. Scade acțiunea hipotensivă a guanetidinei care, la rândul său, potențează acțiunea alfa-adrenomimetică a fenilefrinei.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Deoarece lipsesc datele clinice, siguranța utilizării medicamentului în timpul sarcinii și perioadei de alăptare nu este determinată, astfel este contraindicată administrarea medicamentului la această categorie de pacienți.

#### **4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Medicamentul poate provoca somnolență.

Pe durata tratamentului se recomandă de evitat conducerea autovehiculelor și efectuarea altor activități potențial periculoase, care necesită concentrare sporită a atenției și reacții psihomotorii rapide.

#### **4.8. Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate conform următoarei convenții: 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 ( $< 1/10000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### *Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte rare: anemie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică, anemie aplastică, methemoglobinemie, pancitopenie, leucopenie.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Foarte rare: reacții anafilactice, hipersensibilitate.

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

Rare: cefalee, amețeli.

Foarte rare: somnolență, tulburări de adormire, hiperexcitabilitate, insomnie, anxietate.

##### *Tulburări oculare*

Foarte rare: midriază, pareza acomodatiei, creșterea tensiunii intraoculare.

##### *Tulburări cardiace*

Foarte rare: tahicardie, palpitații.

##### *Tulburări vasculare*

Foarte rare: hipertensiune arterială.

##### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: bronhospasm.

##### *Tulburări gastrointestinale*

Rare: greață, vomă, epigastralgie, diaree, dispepsie, uscăciunea mucoasei cavității bucale și nazale, faringită.

##### *Tulburări hepatobiliare*

Rare: acțiune hepatotoxică.

##### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Rare: erupții cutanate, prurit, urticarie, edem angio-neurotic.

Foarte rare: pustuloză exantematoasă acută generalizată, sindromul Stevens-Johnson (eritem exsudativ multiform), necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell).

##### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Foarte rare: retenție de urină, nefrotoxicitate (colică renală, glucozurie, nefrită interstițială, necroză papilară).

## **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md).

## **4.9 Supradozaj**

### *Paracetamol*

Simptomele se manifestă după administrarea unei doze mai mari de 7,5-10 g: în primele 24 ore după ingestie – paloarea tegumentelor, greață, vomă, anorexie, durere abdominală, creșterea timpului protrombinic, tulburări ale metabolismului glucozei. Simptomele tulburării funcției hepatice pot apărea peste 12-48 ore după supradozaj: creșterea activității transaminazelor hepatice, hepatonecroză. În cazuri severe – insuficiență hepatică cu encefalopatie progresivă, comă. În cazuri rare insuficiența hepatică se dezvoltă fulminant și poate să se complice cu insuficiență renală (necroză tubulară).

### *Acid ascorbic*

Simptome: doze mari de acid ascorbic pot produce tulburările gastrointestinale, inclusiv diaree, și de asemenea pot duce la hiperoxalurie și formarea pietrelor renale oxalice. La administrarea dozei unice foarte mari este posibilă dezvoltarea greței, vomei, meteorismului, durerilor abdominale, prurit, erupții cutanate, excitabilitatea crescută. La administrarea intravenoasă în doze mari poate apărea risc de întrerupere a sarcinii. Dozele mai mari de 600 mg pe zi produc efect diuretic.

### *Cafeină*

Simptomele supradozajului acut: dureri abdominale, vomă, bufeuri calorice, febră, frisoane, agitație, insomnie, irascibilitate, inapetență, fatigabilitate, tremor, hipertonus muscular, stare de modificare a conștiinței, delir, halucinații, creșterea tensiunii arteriale cu o hipotensiune ulterioară, tahicardie, tahipnoe, creșterea diurezei, hipokaliemie, hiponatriemie, hiperglicemie, acidoză metabolică, convulsii, mioclonie și rbdomioliză, aritmii supraventriculare și ventriculare.

Simptomele intoxicației cronice cu cafeină: irascibilitate, insomnie, agitație, labilitate emoțională, durere abdominală cronică.

### *Clorhidrat de fenilefrină*

Simptome: inhibiția SNC, hipertermie, sindrom anticolinergic (midriază, bufeuri calorice, febră, xerostomie, retenție urinară, pareză intestinală), tahicardie, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, grețuri, vomă, agitație, dezorientare, halucinații, psihoză, convulsii, aritmii. În cazuri rare la pacienții cu agitație, convulsii sau la pacienții aflați în comă, se dezvoltă rbdomioliză și insuficiență renală.

### *Maleat de feniramină*

Simptome: grețuri, vomă, irascibilitate, agitație, insomnie, psihoză, convulsii, palpitații, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, bradicardie reflexă.

*Tratament:* lavaj gastric, indicarea cărbunelui activat în primele 6 ore după supradozare, administrarea donatorilor de grupe SH și precursori ai sintezei glutatationului - metioninei până la 8-9 ore după supradozare și a acetilcisteinei – timp de până la 12 ore. Necesitatea efectuării măsurilor terapeutice suplimentare (administrarea ulterioară a metioninei și acetilcisteinei) e determinată de concentrația paracetamolului în sânge, de asemenea de timpul, care a trecut după ingestia lui. Terapie simptomatică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: analgezice și antipiretice, anilide; paracetamol în combinație cu psiholeptice; codul ATC: N02BE51.

Medicament combinat.

Paracetamolul manifestă acțiune analgezică și antipiretică, preponderent prin inhibarea sintezei prostaglandinelor în SNC, precum și prin acțiunea asupra centrilor de durere și termoreglare. Principala verigă a acțiunii antipiretice a paracetamolului este influența lui asupra endoteliului cerebral, care se rezumă la inhibarea selectivă a COX-2 datorită reducerii formelor sale oxidate până la starea catalitic inactivă. Medicamentul nu influențează sinteza prostaglandinelor în țesuturile periferice, ceea ce determină lipsa acțiunii negative asupra echilibrului hidro-electrolitic (nu produce retenția de sodiu și apă) și mucoasei gastrointestinale. În focarul de inflamație peroxidazele celulare și alți oxidanți neutralizează efectul de reducere a paracetamolului asupra ciclooxigenazei, ceea ce explică absența aproape totală a efectului său antiinflamator.

Acidul ascorbic sau vitamina C este o vitamină hidrosolubilă. Participă la reacțiile de oxido-reducere, participă la multiple procese metabolice, în particular în reglarea metabolismului glucidic, metabolismul aminoacizilor aromatici, tiroxinei, la sinteza cateholaminelor, hormonilor steroizi, insulinei. Este o parte componentă necesară în procesul de coagulare sanguină, în sinteza colagenului, procolagenului, regenerarea țesutului conjunctiv și osos. Reglează permeabilitatea capilarelor (inhibă hialuronidaza). Participă la absorbția fierului și sinteza hemoglobinei. Cu participarea acidului ascorbic are loc inactivarea radicalilor liberi, în legătură cu care acidul ascorbic preîntâmpină afectarea membranelor celulare, în particular a limfocitelor de acțiunea distructivă a peroxidării. O așa acțiune provoacă un șir întreg de efecte imunomodulatoare, în particular intensifică chemotaxisul, sinteza și eliberarea interferonului, ameliorează migrarea limfocitelor. Crește rezistența nespecifică și imună a organismului. În organismul uman nu se sintetizează. Aportul insuficient cu alimentele conduce la dezvoltarea hipo- sau avitaminozei.

Cofeina este o metilxantină, care inhibă activitatea enzimei fosfodiesteraza și este un antagonist al receptorilor adenzinici centrali. Ea posedă acțiune stimulantă asupra sistemului nervos central, în special asupra centrilor de activitate mentală, ceea ce duce la scăderea oboselii și somnolenței, creșterea capacității de muncă intelectuală. Cafeina acționează asupra centrului respirator, ca rezultat crește frecvența și profunzimea respirației. Stimulează activitatea musculară, determinând creșterea performanței fizice. De asemenea cafeina posedă un efect bronhodilatator slab și acțiune diuretică.

Clorhidrat de fenilefrină este un remediu simpatomimetic, similar după efect cu efedrina. Ea este un agonist selectiv al receptorilor  $\alpha_1$ , iar receptorii  $\beta$  îi stimulează doar la concentrații foarte mari. Medicamentul este activ sub forma de L-izomer. Nu are efect central și manifestă doar un efect slab asupra debitului cardiac și forței contractile miocardice, care, totuși, este însoțită de o creștere a reactivității miocardului. Datorită activării baroreceptorilor poate apărea bradicardie, iar acțiunea vasoconstrictoare – duce la creșterea tensiunii arteriale. Însă, la utilizarea în concentrațiile date clorhidratul de fenilefrină manifestă acțiune vasoconstrictoare moderată – reduce edemul și congestia mucoaselor tractului respirator superior și a sinusurilor.

Maleat de feniramină manifestă activitate antialergică. Ea înlătură pruritul ochilor, nasului și gâtului, edemul și congestia mucoaselor cavității nazale, nazofaringelui și sinusurilor paranasale, reduce manifestările exsudative.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica substanțelor active ale medicamentului – ale paracetamolului, acid ascorbic, cafeinei, clorhidratului de fenilefrină și clorfenaminei nu se modifică la utilizare combinată.

Paracetamolul se absoarbe rapid în tractul gastrointestinal și se distribuie în majoritatea țesuturilor și organelor. Concentrația plasmatică maximă se realizează peste 15 minute și constituie 15-30 μg/ml. Volumul de distribuție al paracetamolului este de 1 litru/kg. Penetreză bariera hematoencefalică și se leagă slab de proteinele plasmatică. Paracetamolul este supus biotransformării în ficat cu formarea glucuronidelor și sulfaților; totodată o cantitate mică (aproximativ 4%) se metabolizează de izoenzimele citocromului P450 cu formarea unui metabolit intermediar (N-acetilbenzochinonimină), care în condiții normale se inactivează rapid de către glutatationul redus și se elimină cu urină după legarea cu cisteină și acidul mercaptopurinic. Însă la o intoxicație masivă cantitatea acestui metabolit toxic crește. Timpul de înjumătățire a paracetamolului constituie 1,25 până la 3 ore, iar clearance-ul total – 18 l/oră. Paracetamolul se elimină preponderent cu urina; 90% din doza administrată se elimină prin rinichi timp de 24 ore, preponderant sub formă de glucuronide (60-80%) și sulfați (20-30%), mai puțin de 5% este excretat nemodificat.

Acidul ascorbic se cuplează cu proteinele plasmatică în raport de 25%. Concentrația plasmatică a acidului ascorbic în normă constituie circa 10-20 mcg/ml, rezervele în organism – circa 1,5 g. Concentrația plasmatică maximală la administrarea intramusculară se realizează peste 15-20 minute. Se distribuie în leucocite, trombocite, apoi – în toate țesuturile; se depozitează în lobul posterior al hipofizei, scoarța suprarenalelor, epitelul ocular, țesutul interstițial al testiculelor, ovare, ficat, splină, pancreas, plămâni, rinichi, pereții intestinelor, cord, mușchi, glanda tiroidă; penetreză placenta. Concentrația acidului ascorbic în leucocite și trombocite e mai mare decât în eritrocite și în plasmă. În stările deficitare concentrația în leucocite scade mai târziu și mai lent și se consideră ca un criteriu mai veridic de estimare a deficitului, decât concentrația plasmatică. Se metabolizează preponderent în ficat. Se elimină prin rinichi, intestin, transpirație, laptele matern sub formă neschimbată și sub formă de metaboliți. La doze înalte, când concentrația plasmatică depășește 1,4 mg/dl, eliminarea brusc se intensifică și această excreție crescută se menține după întreruperea administrării. Fumatul și consumul de alcool accelerează distrugerea acidului ascorbic (transformarea în metaboliți inactivi), reducând brusc rezervele lui din organism.

Cofeina se absoarbe rapid la administrare orală și se distribuie în întreg organismul. Cafeina trece nemijlocit în sistemul nervos central și în cantități semnificative se regăsește în salivă. Cafeina penetreză bariera hemato-placentară și trece în laptele matern. Pentru cafeină este caracteristic o metabolizare dependentă de doză și saturabilă. În organismul adult cafeina este metabolizată aproape complet în ficat prin oxidare, demetilare și acetilare și se elimină cu urina sub formă de metaboliți, proporția cărora variază la diferite specii de animale: acid 1-metilenic, 1-metilxantină, 7-metilxantină, paraxantină, AFMU etc. Proporția edicamentului nemodificat nu depășește 1%. Timpul de înjumătățire este de 3-7 ore și poate varia de cinci ori la persoanele sănătoase. Scade sub influența fumatului și efortului fizic, crește în afecțiuni hepatice și nu depinde de vârstă.

Clorhidratul de fenilefrină este caracterizat printr-o biodisponibilitate orală scăzută (38%) ca urmare a unei absorbții semnificative în tractul gastrointestinal. ASC corespunde unui model bicompartimental deschis. Volumul de distribuție la starea de echilibru depășește de multe ori greutatea corporală, indicând acumularea substanței în anumite organe. Este cunoscut că volumul de distribuție centrală al fenilefrinei la om este de aproximativ 40 litri. La administrare orală fenilefrina este supus metabolizării primare în ficat cu formarea conjugatilor fenolici. 86% din substanță se elimină cu urina circa peste 48 ore după administrarea dozei, din ea 2,6% este sub formă de amine libere.

Clorfenamina trece bine în diverse țesuturi și prin bariera hematoencefalică. Se metabolizează în ficat prin metilare. Se elimină sub formă de metaboliți și sub formă nemodificată prin rinichi și tractul gastrointestinal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii preclinice proprii nu au fost efectuate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid citric anhidru,

Zaharinat de sodiu,

Citrat de sodiu dihidrat,

Zahăr

Aromă de lămâie (pentru Antigripal FORTE Cu aroma de lămâie)

Aromă de portocale (pentru Antigripal FORTE Cu aroma de portocale)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

A nu se utiliza după data de expirare indicată pe ambalaj.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la loc ferit de lumină și temperaturi sub 25 °C.

### **6.2. Natura și conținutul ambalajului**

Câte 10 plicuri din Hârtie/Aluminiu/Polietilenă în cutie de carton .

### **6.3. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. N. Grădescu, 4, MD-2002, or. Chisinau, Republica Moldova

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

25332

25333

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

06.03.2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>.