

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALEFRED polvere per soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene:

Principi attivi: paracetamolo 600 mg, acido ascorbico 40 mg e fenilefrina cloridrato 10 mg (pari a fenilefrina 8,2 mg).

Eccipienti con effetti noti: 2,7 g di saccarosio e 22,8 mg sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dei sintomi da raffreddore ed influenza, inclusi il dolore di entità lieve/moderata e la febbre, quando associati a congestione nasale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni

1 bustina ogni 4-6 ore e fino ad un massimo di 3 bustine nelle 24 ore.

Il medicinale non deve essere usato per più di 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

##### *Popolazione pediatrica*

##### Bambini al di sotto dei 12 anni

CALEFRED è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

##### Modo di somministrazione

Sciogliere il contenuto di una bustina in mezzo bicchiere di acqua molto calda e, a piacere, diluire con acqua fredda per raffreddare e dolcificare come si desidera.

#### 4.3 Controindicazioni

- Bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che assumono beta-bloccanti.
- Pazienti che assumono antidepressivi triciclici e quelli che assumono o hanno assunto nelle ultime 2 settimane inibitori delle monoaminossidasi.
- Pazienti con asma bronchiale, feocromocitoma, glaucoma ad angolo chiuso, o che assumono contemporaneamente altri medicinali simpaticomimetici (come decongestionanti, soppressori dell'appetito e psicostimolanti simili alle amfetamine).
- Pazienti affetti da insufficienza epatica o renale, diabete, ipertiroidismo, ipertensione e malattie cardiovascolari.
- I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed in quelli affetti da grave anemia emolitica.

- Grave insufficienza epatocellulare.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti devono essere avvisati di non prendere altri medicinali contenenti paracetamolo mentre assumono CALEFRED in quanto dosi elevate di paracetamolo possono causare reazioni avverse gravi.

Evitare il consumo di alcool durante il trattamento con CALEFRED. Il pericolo di sovradosaggio è infatti maggiore nei pazienti con problemi epatici.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare warfarin o qualsiasi altro farmaco (vedere paragrafo 4.5).

È sconsigliato l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con antiinfiammatori.

Consultare il medico prima di usare il prodotto in pazienti con ingrossamento della ghiandola prostatica o malattie vascolari occlusive (ad es. sindrome di Raynaud).

Non superare la dose consigliata e non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Questo medicinale contiene 2,7 g di saccarosio per bustina.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Il contenuto di saccarosio è da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito in caso di assunzione di due o più bustine al giorno.

Questo medicinale contiene 22,8 mg di sodio per bustina (pari a 68,4 mg per dose massima giornaliera, tre bustine) equivalente al 1,14% (pari al 3,42% per dose massima giornaliera, tre bustine) dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **Paracetamolo**

L'effetto epatotossico del paracetamolo può essere potenziato dall'assunzione di altri farmaci attivi sul fegato, come la zidovudina e l'isoniazide che possono produrre un'inibizione del metabolismo del paracetamolo.

La somministrazione di probenecid prima di paracetamolo diminuisce la clearance del paracetamolo e l'eliminazione urinaria del paracetamolo solfato e paracetamolo-glucoronide, e aumenta l'emivita del paracetamolo stesso.

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

Il paracetamolo aumenta l'emivita del cloramfenicolo.

Il prodotto assunto in dosi elevate può potenziare l'effetto degli anticoagulanti cumarinici (warfarin).

Metoclopramide e domperidone possono aumentare l'assorbimento del paracetamolo, mentre esso è ridotto o ritardato rispettivamente dalla colestiramina e dagli anticolinergici.

#### Fenilefrina

La fenilefrina può antagonizzare l'effetto dei farmaci beta-bloccanti ed antiipertensivi (inclusi debrisoquina, guanetidina, reserpina e metildopa) e può potenziare l'azione degli inibitori delle monoaminossidasi (vedere paragrafo 4.3).

L'uso contemporaneo della fenilefrina con gli antidepressivi tricyclici o le amine simpaticomimetiche può aumentare il rischio di effetti di tipo cardiovascolare.

La fenilefrina può interagire con la digossina e con glicosidi cardiaci aumentando il rischio di aritmia o infarto, e con gli alcaloidi (ergotamina e metilsergide) aumentando il rischio di ergotismo.

#### Acido ascorbico

L'acido ascorbico può aumentare l'assorbimento del ferro e degli estrogeni. L'acido ascorbico è metabolizzato ad ossalato, e può potenzialmente causare nei pazienti di iperossaluria e calcoli renali attraverso la cristallizzazione dell'ossalato di calcio nei pazienti che tendono a formare calcoli di calcio.

#### Interferenze con alcuni test di laboratorio

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

L'acido ascorbico può interferire nella misurazione dei parametri ematochimici e urinari (es. urati, glucosio, bilirubina, emoglobina).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

##### *Paracetamolo*

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile. Studi epidemiologici in donne in gravidanza hanno mostrato che non ci sono controindicazioni nell'uso del paracetamolo quando usato nelle dosi consigliate, ma la somministrazione di Calefred in gravidanza e nell'allattamento deve avvenire sotto il diretto controllo del medico.

##### *Fenilefrina*

I dati relativi all'uso della fenilefrina in gravidanza sono limitati. La vasocostrizione dei vasi uterini e la riduzione del flusso ematico a livello dell'utero associata all'uso di fenilefrina può dare luogo a ipossia fetale. L'uso della fenilefrina in gravidanza deve essere evitata poiché sono necessarie ulteriori informazioni.

##### *Acido ascorbico*

Non ci sono dati controllati relativi all'uso in gravidanza. L'uso dell'acido ascorbico in gravidanza è raccomandato solo quando il beneficio supera il rischio.

#### Allattamento

##### *Paracetamolo*

Il paracetamolo è escreto nel latte materno in quantità clinicamente non significative. I dati disponibili pubblicati non controindicano il suo impiego durante l'allattamento.

#### *Fenilefrina*

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della fenilefrina nel latte materno né sono riportate informazioni relative agli effetti della fenilefrina sui bambini allattati con latte materno. In assenza di dati disponibili, l'uso della fenilefrina deve essere evitato durante l'allattamento.

#### *Acido Ascorbico*

L'acido ascorbico è escreto nel latte materno. Non sono noti gli effetti sui bambini allattati con latte materno.

In sintesi l'uso di CALEFRED non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento.

#### Fertilità

Non ci sono evidenze negli studi non-clinici che indicano effetti del paracetamolo sulla fertilità maschile e femminile alle dosi comunemente usate in clinica.

Non è stato studiato l'effetto della fenilefrina sulla fertilità maschile e femminile.

Ci sono sufficienti evidenze che indicano l'importanza dell'acido ascorbico a diversi livelli nel processo riproduttivo.

Tuttavia, non sono disponibili dati definitivi nell'uomo sul potenziale clinico dell'acido ascorbico.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CALEFRED non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o operare su macchine in presenza di vertigini.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati organizzati secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA.

La frequenza è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		agranulocitosi <sup>p</sup> , leucopenia <sup>p</sup> , trombocitopenia <sup>p</sup>		anemia <sup>p</sup>
Disturbi del sistema immunitario		reazioni allergiche <sup>p,f</sup> , reazioni da ipersensibilità <sup>p,f</sup> , anafilassi <sup>p,f</sup>		shock anafilattico <sup>p,f</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	anoressia <sup>f</sup>			
Disturbi psichiatrici			insonnia <sup>f</sup> , nervosismo <sup>f</sup> , ansia <sup>f</sup> , irrequietezza <sup>f</sup> , confusione <sup>f</sup> , irritabilità <sup>f</sup>	
Patologie del sistema nervoso			tremore <sup>f</sup> , capogiro <sup>f</sup> , cefalea <sup>f</sup>	
Patologie dell'occhio				midriasi <sup>f</sup> , glaucoma acuto ad angolo chiuso <sup>f</sup>
Patologie cardiache		tachicardia <sup>f</sup> , palpitazioni <sup>f</sup>		
Patologie vascolari				ipertensione <sup>f</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo <sup>p,f</sup>		edema della laringe <sup>p</sup>
Patologie gastrointestinali	nausea <sup>f</sup> , vomito <sup>f</sup>			diarrea <sup>p</sup> , patologia gastrointestinale <sup>p</sup>
Patologie epatobiliari		funzione epatica anormale <sup>p</sup>		patologia epatica <sup>p</sup> , epatite <sup>p</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea <sup>p,f</sup> , angioedema <sup>f</sup>		necrolisi tossica epidermica <sup>p</sup> , Sindrome di Stevens Johnson <sup>p</sup> , eritema multiforme o polimorfo <sup>p</sup>

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie renali e urinarie			nefrite tubulo interstiziale (dopo l'uso prolungato del paracetamolo a dosi elevate) <sup>p</sup>	Insufficienza renale aggravata <sup>p</sup> , ematuria <sup>p</sup> , anuria <sup>p</sup> , ritenzione di urina <sup>p</sup>

<sup>p</sup> effetti indesiderati associati al paracetamolo

<sup>f</sup> effetti indesiderati associati alla fenilefrina

Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### 4.9 Sovradosaggio

#### Paracetamolo

Alle dosi consigliate, o anche nell'ipotesi in cui si dovesse assumere l'intera confezione, non dovrebbero comparire sintomi da sovradosaggio di paracetamolo. Tuttavia in caso di ingestione di dosi molto elevate di paracetamolo (superiori a 10 grammi), la complicanza più comunemente riscontrata è il danno epatico, che si manifesta in genere 12-48 ore dopo l'assunzione.

#### *Fattori di rischio*

- trattamento a lungo termine con carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, rifampicina, Erba di San Giovanni - iperico o altri farmaci induttori degli enzimi epatici;
- consumo regolare di etanolo in quantità superiori a quelle raccomandate;
- deplezione di glutazione (ad es. disturbi dell'alimentazione, fibrosi cistica, infezione da HIV, inedia, cachessia).

#### *Sintomi*

I sintomi precoci del sovradosaggio da paracetamolo nelle prime 24 ore sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale.

Possono verificarsi anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. Nell'avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può progredire in encefalopatia, emorragia, ipoglicemia, edema cerebrale e morte. Anche in assenza di grave danno epatico, possono svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, fortemente suggerita da dolore al fianco, ematuria e proteinuria. Sono state riferite aritmie cardiache e pancreatite.

#### *Trattamento*

Nella gestione del sovradosaggio da paracetamolo è essenziale il trattamento immediato. Nonostante una mancanza di sintomi iniziali significativi, i pazienti devono essere indirizzati all'ospedale urgentemente per immediata assistenza medica. I sintomi possono essere limitati a

nausea o vomito e possono non riflettere la gravità del sovradosaggio o il rischio di danno agli organi. La gestione deve essere in accordo con il trattamento stabilito dalle linee guida.

Se il sovradosaggio è avvenuto entro 1 ora, deve essere preso in considerazione il trattamento con carbone attivo. La concentrazione plasmatica di paracetamolo deve essere misurata a 4 o più ore dopo l'ingestione (le concentrazioni iniziali non sono affidabili). Il trattamento con N-acetilcisteina può essere usato fino a 24 ore dopo l'ingestione di paracetamolo, tuttavia, l'effetto massimo di protezione si ottiene fino ad 8 ore dopo l'ingestione. L'efficacia dell'antidoto diminuisce bruscamente dopo questo periodo. Se necessario, al paziente deve essere somministrata N-acetilcisteina per via endovenosa, in linea con il regime di dose stabilito. Se non è presente vomito, la metionina orale può essere un'alternativa adatta nelle zone più remote, al di fuori dell'ospedale. La gestione dei pazienti che presentano una disfunzione epatica grave oltre le 24 ore dall'ingestione deve essere discussa con il Centro Nazionale Antiveneni o con l'unità epatica.

### Fenilefrina

#### *Sintomi*

I sintomi da sovradosaggio causati dalla fenilefrina sono irritabilità, cefalea e aumento della pressione arteriosa. Nei casi più gravi possono manifestarsi confusione, allucinazioni, convulsioni ed aritmie.

Tuttavia, la quantità necessaria a produrre una grave tossicità da fenilefrina sarebbe maggiore di quella indotta dalla fenilefrina, contenuta nel prodotto, in associazione al paracetamolo.

#### *Trattamento*

Il trattamento deve essere clinicamente appropriato. Una grave ipertensione deve essere trattata con farmaci alfa bloccanti come la fentolamina.

### Acido ascorbico

#### *Sintomi*

Alte dosi di acido ascorbico (> 3000 mg) possono causare transiente diarrea osmotica ed effetti gastrointestinali quali nausea e disturbi addominali.

Gli effetti del sovradosaggio da acido ascorbico possono essere nascosti dalla tossicità grave del fegato causata dal sovradosaggio di paracetamolo.

#### *Trattamento*

Il trattamento deve essere quello clinicamente appropriato.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici/paracetamolo, associazioni.

Codice ATC: N02BE51

CALEFRED polvere per soluzione orale contiene paracetamolo, acido ascorbico e fenilefrina cloridrato ed è indicato per il trattamento sintomatico dell'influenza e del raffreddore.

#### Effetti farmacodinamici

Il paracetamolo è una sostanza dotata di proprietà analgesiche e antipiretiche attribuibili all'inibizione della cicloossigenasi dell'acido arachidonico con conseguente inibizione della biosintesi delle prostaglandine e dei trombossani responsabili della comparsa dei sintomi dell'infiammazione, del dolore e della febbre presenti nel raffreddore.

L'acido ascorbico esplica un effetto protettivo sul sistema vascolare e attiva i poteri di difesa ed immunitari dell'organismo. E' spesso introdotto nelle associazioni di farmaci per il raffreddore per compensare la perdita di vitamina C che si verifica nelle fasi iniziali di un'infezione acuta virale incluso il raffreddore.

La fenilefrina cloridrato è un aminosimpaticomimetico che induce vasocostrizione dei microvasi congestionati della mucosa nasale e di conseguenza riduce la secrezione e favorisce l'apertura delle vie aeree.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il paracetamolo è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale.

L'acido ascorbico è una vitamina idrosolubile; esso viene assorbito nel tratto gastrointestinale.

La fenilefrina cloridrato è un aminosimpaticomimetico che viene assorbito nel tratto gastrointestinale.

### Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce in modo pressoché uniforme nella maggior parte dei liquidi organici.

L'acido ascorbico è ampiamente distribuito nei vari tessuti.

La fenilefrina cloridrato raggiunge la mucosa nasale.

### Biotrasformazione

Il paracetamolo viene metabolizzato nel fegato.

La fenilefrina assorbita viene parzialmente metabolizzata dalle mono ossidasi intestinali ed epatiche.

### Eliminazione

Il paracetamolo è escreto nelle urine principalmente in forma coniugata come glucuronato e solfato.

Il 25% dell'acido ascorbico assorbito si lega alle proteine plasmatiche. La quantità in eccesso rispetto al fabbisogno corporeo viene metabolizzata ed eliminata nelle urine.

La fenilefrina cloridrato viene eliminata completamente nelle urine come solfato.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Paracetamolo

Gli studi di tossicità acuta e cronica non hanno evidenziato effetti negativi. La DL50 per il paracetamolo somministrato per os varia da 850 ad oltre 3000 mg/Kg a seconda della specie animale utilizzata.

La tossicità epatica del paracetamolo nell'uomo in caso di sovradosaggio (10 g) è dovuta alla formazione, mediante l'intervento del citocromo P 450, di una ridotta quantità (4%) di un metabolita intermedio reattivo, che, in assenza di una adeguata riserva di glutazione, si lega covalentemente alle macromolecole cellulari.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

### Acido ascorbico

La sua tossicità acuta è praticamente nulla.

### Fenilefrina cloridrato

Presenta una DL50 pari a 350 mg/Kg per os nel ratto, dose notevolmente superiore a quella utilizzata in clinica.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio, acido citrico anidro, sodio citrato, amido di mais, silice colloidale anidra, sodio ciclamato, saccarina sodica, aroma limone, aroma miele, aroma caramello.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 10 e 16 bustine in carta/alluminio/polietilene.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsos Pharma S.r.l. - Via San Rocco, 6 - 85033 - Episcopia (PZ)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CALEFRED polvere per soluzione orale - 10 bustine gusto limone e miele da 4 g: AIC n. 041835012

CALEFRED polvere per soluzione orale - 16 bustine gusto limone e miele da 4 g: AIC n. 041835024

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19/12/2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

•