

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIFED COMPOSTO Sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:

- Principi attivi: Triprolidina cloridrato 0,025 g; Pseudoefedrina cloridrato 0,600 g; Destrometorfano bromidrato 0,200 g.
- Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, saccarosio, ponceau 4R (E124), metile para-idrossibenzoato, etanolo, sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della tosse e delle affezioni congestizie delle prime vie respiratorie, in particolare su base allergica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e ragazzi sopra i 12 anni: una dose da 10 ml di sciroppo 2 - 3 volte al giorno.

Non superare le dosi consigliate.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Alla confezione è annesso un misurino dosatore a forma di doppio cucchiaino rispondente alle capacità di 2,5 e 5 ml.

4.3 Controindicazioni

Il farmaco è controindicato:

- in caso di ipersensibilità ai principi attivi, ad altri antistaminici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6;
- nei bambini di età inferiore ai 12 anni;
- durante la gravidanza e l'allattamento;
- nei pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento. Vi è il rischio che l'uso concomitante di destrometorfano e pseudoefedrina con IMAO possa causare

- un aumento della pressione del sangue e/o una crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.5);
- nella terapia delle affezioni delle basse vie respiratorie, compresa l'asma bronchiale.

Per i suoi effetti anticolinergici non utilizzare in caso di glaucoma, nell'ipertrofia prostatica, nell'ostruzione del collo vescicale, nelle stenosi piloriche e duodenali o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale. È inoltre controindicato in pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari in particolare quelli con malattie coronariche, ipertensione, patologie della tiroide, nonché epilessia e diabete.

Il Destrometorfano, come altri sedativi centrali della tosse, è controindicato in pazienti che presentano o che possono sviluppare insufficienza respiratoria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se i sintomi persistono o peggiorano o non migliorano entro 7 giorni, o se compaiono nuovi sintomi, febbre alta o altri effetti collaterali, i pazienti devono interrompere il trattamento e consultare il medico.

Il medicinale non deve essere usato per tosse persistente o cronica, come quella che si presenta in caso di asma, o quando è accompagnata da eccessive secrezioni, a meno che non sia stato indicato dal medico.

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano reazioni avverse assai variabili da soggetto a soggetto e da composto a composto. Valutare la possibilità di una modifica della dose negli anziani per la loro maggiore sensibilità verso gli antistaminici e verso la pseudoefedrina.

Sebbene la pseudoefedrina non abbia prodotto effetti importanti sulla pressione arteriosa di soggetti normotesi, Actifed Composto non dovrebbe essere assunto da pazienti in terapia con antipertensivi, antidepressivi triciclici, agenti simpaticomimetici, quali i decongestionanti, gli anoressizzanti, gli amfetaminosimili.

Colite ischemica

Sono stati riportati alcuni casi di colite ischemica con medicinali contenenti pseudoefedrina. Se si sviluppano improvviso dolore addominale, tenesmo rettale, sanguinamento rettale o altri sintomi di colite ischemica (vedere paragrafo 4.8), la pseudoefedrina deve essere interrotta ed è necessario consultare un medico.

Neuropatia ottica ischemica

Con la pseudoefedrina sono stati riportati casi di neuropatia ottica ischemica. La pseudoefedrina deve essere interrotta se dovesse verificarsi improvvisa perdita della vista o riduzione dell'acuità visiva, ad esempio in caso di scotoma.

Sicurezza cutanea

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) possono verificarsi con prodotti contenenti pseudoefedrina. Questa eruzione pustolosa acuta può verificarsi entro i primi 2 giorni di trattamento, con febbre e numerose, piccole pustole, per lo più non follicolari, derivanti da un

eritema edematoso molto diffuso e localizzate principalmente sulle pieghe cutanee, sul tronco e sugli arti superiori. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si osservano segni e sintomi come ipertensione, eritema o numerose piccole pustole, la somministrazione di ACTIFED COMPOSTO deve essere interrotta e se necessario devono essere prese misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi di abuso e dipendenza di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti e giovani adulti, nonché con pazienti con una storia di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.

Sindrome da serotonina

Effetti serotoninergici, incluso lo sviluppo di una sindrome da serotonina potenzialmente letale, sono stati segnalati per destrometorfano con somministrazione concomitante di agenti serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (tra cui gli inibitori della monoammino-ossidasi [monoamine oxidase inhibitors, MAOI]) e gli inibitori del CYP2D6.

La sindrome da serotonina può includere variazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Qualora si sospetti una sindrome da serotonina, il trattamento con ACTIFED COMPOSTO dovrà essere interrotto.

Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6. L'attività di questo enzima è geneticamente determinata. Circa il 10% della popolazione metabolizza lentamente il CYP2D6. In metabolizzatori lenti e pazienti con uso concomitante di inibitori del CYP2D6 possono manifestarsi effetti esagerati e/o prolungati del destrometorfano. È necessario pertanto prestare attenzione in pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 o che utilizzano inibitori del CYP2D6 (vedere anche paragrafo 4.5).

Consultare il medico o il farmacista: se si è un metabolizzatore lento di CYP2D6 o sta assumendo altri medicinali.

Actifed Composto non dovrebbe essere usato da pazienti con gravi malattie epatiche o con diminuita funzionalità renale.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

A causa del contenuto di triprolidina:

- è necessaria un'attenta valutazione in pazienti che manifestano condizioni respiratorie come enfisema o bronchite cronica, prima di utilizzare questo medicinale;

ACTIFED COMPOSTO può causare sonnolenza (vedere paragrafi 4.7 e 4.8);

- gli effetti sedativi delle sostanze depressive sul sistema nervoso centrale, tra cui alcol, sedativi e tranquillanti, possono essere aumentati. Pertanto, durante l'assunzione di Actifed Composto deve essere evitato l'uso di bevande alcoliche e deve essere valutata l'interazione farmacologica tra le sostanze con azione depressiva sul sistema nervoso centrale ed ACTIFED COMPOSTO (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

ACTIFED COMPOSTO contiene:

- **sorbitolo**: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale; Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati;
- **saccarosio**: 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;
- **ponceau 4R**: può causare reazioni allergiche;
- **metile para-idrossibenzoato**: può causare reazioni allergiche (anche ritardate);
- 439,88 mg di **etanolo** in ogni singola dose (10 ml di sciroppo), equivalenti a 11 ml di birra 4,4 ml di vino. Questo medicinale contiene una quantità di etanolo tale da non produrre effetti rilevanti.
- 10 mg di **sodio benzoato** per singola dose (10 ml di sciroppo) equivalente a 0,1429 mg/kg/ml.
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per singola dose (10 ml di sciroppo) cioè essenzialmente senza sodio.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Depressori del Sistema Nervoso Centrale (analgesci oppioidi, alcuni antidepressivi, antistaminici anti H₁-, barbiturici, benzodiazepine, clonidina e prodotti correlati, farmaci ipnotici, neurolettici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine):

Gli effetti degli antistaminici e del destrometorfano sono resi più evidenti dall'alcool, dagli ipnotici, dai sedativi, dai tranquillanti, e da altre sostanze ad azione anticolinergica o ad effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, le quali pertanto non vanno assunte durante la terapia, al fine di evitare reazioni avverse gravi.

Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)

Il destrometorfano non deve essere usato in pazienti che fanno concomitante utilizzo di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o entro 14 giorni dalla fine del trattamento con IMAO, perché vi è il rischio di un aumento della pressione sanguigna e/o di crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.3).

La pseudoefedrina esercita la sua azione vasoconstrictrice stimolando i recettori adrenergici e spiazzando la noradrenalina dalle vescicole neuronali.

Dal momento che gli inibitori delle monoamminossidasi ostacolano il metabolismo delle ammine simpaticomimetiche ed incrementano la quantità di noradrenalina rilasciabile nel sistema nervoso adrenergico, gli IMAO possono potenziare l'effetto della pseudoefedrina sulla pressione sanguigna.

In letteratura medica sono stati segnalati episodi di crisi ipertensive acute in seguito all'uso concomitante di IMAO e amine simpaticomimetiche.

Interazioni con il CYP₄₅₀ - Inibitori del CYP2D6

Il destrometorfano è metabolizzato dall'isoenzima CYP2D6 del citocromo P₄₅₀ e ha un ampio metabolismo di primo passaggio.

L'uso concomitante di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 può aumentare le concentrazioni di destrometorfano nel corpo a livelli di molte volte superiori al valore normale. Ciò aumenta il rischio per il paziente di effetti tossici del destrometorfano (agitazione, confusione, tremore, insonnia, diarrea e depressione respiratoria) e di sviluppo della sindrome da serotonina. Potenti inibitori del CYP2D6 sono fluoxetina, paroxetina, chinidina e terbinafina. In uso concomitante con la chinidina, le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano sono aumentate fino a 20 volte, con conseguente aumento degli effetti avversi sul sistema nervoso centrale dell'agente.

Anche amiodarone, flecainide e propafenone, sertralina, bupropione, metadone, cinacalcet, aloperidolo, perfenazina e tioridazina hanno effetti simili sul metabolismo del destrometorfano.

Se è necessario l'uso concomitante degli inibitori del CYP2D6 e del destrometorfano, il paziente deve essere monitorato e potrebbe essere necessario ridurre la dose di destrometorfano.

Gli antistaminici possono ridurre la durata d'azione degli anticoagulanti orali. L'uso degli antistaminici può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

Il Furazolidone causa una progressiva inibizione della monoamminossidasi, per cui non va assunto contemporaneamente all'Actifed Composto.

L'effetto degli antipertensivi che interferiscono con l'attività del simpatico (per es. metildopa, alfa e beta bloccanti, debrisoquina, guanetidina, betanidina e bretilio) può essere parzialmente annullato dall'Actifed Composto, che pertanto, anche in questo caso, non va contemporaneamente assunto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Actifed Composto è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

È necessario prestare attenzione nella guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con una frequenza $\geq 1\%$, individuate in studi randomizzati controllati con placebo, con formulazioni contenenti pseudofedrina come singolo principio attivo: bocca secca, nausea, capogiro, insonnia e nervosismo.

Non sono disponibili studi clinici controllati con placebo, con dati sufficienti relativi alle reazioni avverse per la combinazione dei principi attivi destrometorfano, pseudoefedrina e triprolidina.

Reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing

Nella tabella sono riportate le reazioni avverse raccolte durante l'esperienza post-marketing con destrometorfano, pseudoefedrina o la combinazione di pseudoefedrina e triprolidina, o la combinazione di destrometorfano e pseudoefedrina.

Le reazioni avverse riportate in Tabella sono elencate secondo le categorie di frequenza che utilizzano la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$);
- Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);
- Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);
- Molto raro ($< 1/10.000$);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella : reazioni avverse raccolte durante l'esperienza post-marketing, frequenziate in base all'incidenza delle segnalazioni spontanee.

Classificazione Per sistemi ed organi Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	
Non nota	ansia, allucinazioni, irrequietezza, irritabilità, allucinazione visiva.
Patologie del sistema nervoso	
Non nota	parestesia, iperattività psicomotoria, accidente cerebrovascolare
Patologie cardiache	
Non nota	Palpitazioni, infarto del miocardio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Epistassi
Patologie gastrointestinali	
Non nota	Fastidio addominale, dolore addominale, colite ischemica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	prurito, orticaria, angioedema, pustolosi esantematica acuta generalizzata.
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disuria
Patologie del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità.
Esami diagnostici	
Non nota	Pressione arteriosa aumentata
Patologie dell'occhio	
Non nota	Neuropatia ottica ischemica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Diminuzione dell'appetito* ^a
Disturbi psichiatrici	
Non nota	Agitazione*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota

Eritema*

* Reazioni avverse la cui frequenza è stata stimata sulla base di studi clinici o epidemiologici .

a: La frequenza elencata è allineata con destrometorfano/pseudoefedrina.

Actifed Composto può causare inoltre:

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, tremori, cefalea, vertigini,

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento,

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea, fotosensibilizzazione,

Patologie renali e urinarie: ritenzione di urina,

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: secrezioni bronchiali aumentate,

Patologie gastrointestinali: vomito, diarrea,

Disturbi psichiatrici: umore euforico,

Patologie del sistema emolinfopoietico: alterazioni ematiche,

Patologie cardiache: aritmia (extrasistole), tachicardia,

Patologie vascolari: ipotensione.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio si osservano in genere spiccati effetti depressivi o stimolanti sul S.N.C., sonnolenza, letargia, depressione respiratoria, ipertensione, irritabilità, convulsioni. Nei bambini l'azione dominante è quella eccitante con accentuati tremori, insonnia, iperattività e convulsioni.

Il sovradosaggio di **destrometorfano** può essere associato a nausea, vomito, distonia, agitazione, confusione, sonnolenza, stupore, nistagmo, cardiotoxicità (tachicardia, ECG anormale incluso il prolungamento dell'intervallo QTc), atassia, psicosi tossica con allucinazioni visive, ipereccitabilità.

In caso di sovradosaggio massivo, si possono osservare i seguenti sintomi: coma, depressione respiratoria, convulsioni.

Sono stati riportati casi di colite ischemica, disturbi di conversione, disturbi della coordinazione, goffagine, disartria, depressione del livello di coscienza, sindrome serotoninergica, miosi, midriasi, ritenzione urinaria.

Con l'uso concomitante di medicinali da banco contenenti bromuro o con un sovradosaggio di destrometorfano idrobromuro sono stati riportati casi di intossicazione da bromuro accompagnati da disturbi psichiatrici e del sistema nervoso (mal di testa, tremore, irritabilità, disartria, confusione, sonnolenza, letargia, disturbi di memoria, anoressia, allucinazioni, psicosi atassia, in casi gravi stupore e coma).

Gestione:

- Il carbone attivo può essere somministrato a pazienti asintomatici che hanno ingerito sovradosaggi di destrometorfano nell'ora precedente.

- Per i pazienti che hanno ingerito destrometorfano e sono sedati o comatosi, si può prendere in considerazione naloxone, nelle dosi usuali per il trattamento del sovradosaggio da oppioidi. Possono essere utilizzate benzodiazepine per le convulsioni e benzodiazepine e misure di raffreddamento esterno per l'ipertermia da sindrome da serotonina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sedativi della tosse, escluse le associazioni con espettoranti; alcaloidi dell'oppio e suoi derivati.

Codice ATC: R05DA20

La **Tripolidina** è un antistaminico che determina un sollievo sintomatico nelle affezioni caratterizzate in parte o totalmente da disturbi anche di tipo allergico.

La **Pseudoefedrina** manifesta il suo effetto decongestionante sulla mucosa delle vie aeree superiori.

Il **Destrometorfano** è un sedativo della tosse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Negli adulti il picco delle concentrazioni plasmatiche della pseudoefedrina si ha circa 2 ore dopo la somministrazione. Essa è parzialmente N-demetilata nel fegato e trasformata in norpseudoefedrina, un metabolita attivo. È escreta immodificata nelle urine in percentuali variabili dal 55 al 75%. L'emivita è notevolmente diminuita nel caso di urine acide. Al contrario un pH delle urine alto ne rallenta l'escrezione.

La tripolidina dopo somministrazione orale raggiunge livelli di picco in due ore circa. La sua emivita plasmatica è di circa tre ore.

Alcuni studi di farmacocinetica hanno messo in evidenza una notevole variabilità nella metabolizzazione del destrometorfano.

Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYD2D6) geneticamente controllata è il principale determinante della farmacocinetica del destrometorfano in volontari umani.

Risulta esistano fenotipi distinti per questo processo di ossidazione, con conseguente farmacocinetica altamente variabile tra i soggetti. Il destrometorfano non metabolizzato e i tre metaboliti del morfinano demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfinano), 3-idrossimorfinano e 3-metossimorfinano, sono stati identificati come prodotti coniugati nelle urine.

Il destrorfano, che ha anche un'azione antitosse, è il principale metabolita. In alcuni soggetti, il metabolismo procede più lentamente e nel sangue e nelle urine predomina il destrometorfano invariato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL₅₀ dell'associazione tripolidina - pseudoefedrina:

- topo 2400 mg/kg p.o.
- ratto 4000 mg/kg p.o.

DL₅₀ per il destrometorfano

- topo 165 mg/kg p.o.
- ratto 300 mg/kg p.o.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (70%) non cristallizzabile; Saccarosio; Sodio benzoato; Metile para-idrossibenzoato; Ponceau 4R (E124); Etanolo; Aroma di mora; Mentolo; Vanillina; Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C ed al riparo della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro da 100 ml con tappo di sicurezza e misurino dosatore (doppio cucchiaino) tarato a 2,5 e 5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Johnson & Johnson S.p.A., Via Ardeatina km 23,500 - 00071 Santa Palomba - Pomezia, ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACTIFED COMPOSTO, Sciroppo AIC n. 021102037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Dicembre 1991

Data del rinnovo più recente: 30 Maggio 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco