

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIGRIP 2,5 mg/ 60 mg/ 500 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

- principi attivi: triprolidina cloridrato 2,5 mg (triproolidina base libera 2,091 mg); pseudoefedrina cloridrato 60,0 mg (pseudoefedrina base libera 49,154 mg) ; paracetamolo 500,0 mg;

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di colore bianco, rotonde, con bordi smussati e facce parallele; le compresse presentano una parziale linea di incisione e sono incise con la sigla "X9B" su un lato.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia da raffreddamento caratterizzata da ostruzione nasale, rinorrea acquosa, cefalea e/o febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una compressa 2 - 3 volte al giorno, per un massimo di 5 giorni di terapia.

Popolazione pediatrica (ragazzi al di sopra dei 12 anni fino a 18 anni): una compressa 2 - 3 volte al giorno, per un massimo di 3 giorni di terapia.

Non superare le dosi consigliate; in particolare i pazienti anziani dovranno attenersi ai dosaggi minimi sopra indicati.

Modo di somministrazione

Assumere le compresse per via orale. L'assunzione del farmaco deve avvenire a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri antistaminici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento. In tali casi l'uso concomitante di Actigrip può causare un aumento della pressione sanguigna o crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5) e nella terapia delle affezioni delle basse vie respiratorie, compresa l'asma bronchiale.
- L'associazione con farmaci simpaticomimetici indiretti, alfa simpatico mimetici (per via orale e/o nasale) (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).
- 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.
- Pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari, in particolare quelli con malattie coronariche, ipertensione e patologie tiroidee.
- In pazienti con storia di ictus o che presentano fattori di rischio per l'ictus, a causa dell'attività alfa-simpaticomimetica del vasocostrittore,
- Epilessia.
- Diabete.
- Gravi affezioni epatiche e renali.
- I medicinali 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

L'uso di Actigrip deve essere evitato se si sta già utilizzando qualsiasi altro medicinale contenente paracetamolo.

I soggetti che soffrono di alcolismo devono rivolgersi al proprio medico prima di assumere paracetamolo. I pazienti con malattie epatiche devono consultare il medico prima di assumere Actigrip.

I pazienti con emicrania trattati con vasocostrittori alcaloidi ergotaminici devono consultare il medico prima di assumere Actigrip (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti trattati con paracetamolo, sono state riportate molto raramente gravi reazioni cutanee come pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere informati sui segni delle reazioni cutanee serie e l'uso deve essere interrotto ai primi segni di comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime fasi del trattamento.

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) sono state riportate molto raramente 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 formazione di numerose piccole pustole con o senza piressia o eritema, la somministrazione di ACTIGRIP deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Se la febbre persiste per più di tre giorni oppure se i sintomi non migliorano o ne compaiono altri entro cinque giorni oppure sono accompagnati da febbre elevata, esantema, quantità eccessiva di muco e tosse persistente, consultare il medico prima di continuare la somministrazione.

Per la presenza di pseudoefedrina, i pazienti devono essere informati che il trattamento deve essere interrotto in caso insorgano: ipertensione, tachicardia, palpitazioni o aritmia cardiaca, nausea o eventuali segni neurologici (come comparsa o esacerbazione di mal di testa).

Se si sviluppano improvviso dolore addominale, 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.

L'uso degli antistaminici può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

Ai pazienti con patologie respiratorie quali enfisema e bronchite cronica deve essere consigliato di consultare un medico prima di utilizzare triprolidina.

Può causare sonnolenza (vedere paragrafo 4.8)

La triprolidina può aumentare gli effetti sedativi di sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale come alcol, sedativi, tranquillanti (vedere paragrafo 4.5). È necessario informare i pazienti che si deve evitare l'uso di bevande alcoliche durante il trattamento con Actigrip e che è opportuno consultare il medico prima di assumere Actigrip in concomitanza con medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale.

I pazienti con ridotta funzionalità renale non devono assumere Actigrip se non consigliato dal medico.

Dosi elevate o prolungate del medicinale possono provocare un'epatopatia ad alto rischio e alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi. In caso di insufficienza renale ed epatocellulare utilizzare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco, controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Il sovradosaggio può portare a danno epatico. È necessaria pertanto un'attenta supervisione medica sia per gli adulti che per i bambini anche se non compaiono segni o sintomi evidenti.

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

È sconsigliabile l'uso del medicinale se il paziente è in trattamento con farmaci antiinfiammatori.

Popolazioni speciali

Consultare il medico per determinare la dose negli anziani per la loro maggiore sensibilità verso il farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci anticoagulanti (es. warfarin)

L'uso concomitante di paracetamolo con anticoagulanti orali può portare a lievi variazioni dei valori di INR. In questo caso, i pazienti devono chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di utilizzare Actigrip se stanno già assumendo farmaci per fluidificare il sangue, come il warfarin o altri derivati cumarinici.

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

La pseudoefedrina esercita le sue proprietà di vasocostrittore stimolando i recettori adrenergici e favorendo il rilascio di noradrenalina dai siti neuronali. Poiché gli IMAO ostacolano il metabolismo delle amine simpaticomimetiche aumentando la disponibilità di noradrenalina rilasciabile nel sistema nervoso, possono potenziare l'effetto pressorio della pseudoefedrina. In letteratura sono stati riportati casi di crisi ipertensive acute dovuti all'uso concomitante di IMAO e amine simpaticomimetiche.

Sostanze che deprimono il SNC (Alcol, sedativi, tranquillanti)

Il medicinale può interagire con alcool, antidepressivi triciclici, neurolettici od altri farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale come barbiturici, sedativi, tranquillanti, ipnotici che non vanno assunti durante la terapia.

Correlate alla presenza di pseudoefedrina, sono controindicate le associazioni con simpaticomimetici indiretti (efedrina, metilfenidato, fenilefrina) e alfa simpaticomimetici per via orale e/o nasale (nafazolina, ossimetazolina, fenilefrina, tetrizolina, tramazolina, tuaminoeptano), per il possibile rischio di vasocostrizione e/o crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

La somministrazione concomitante di alcaloidi dopaminergici dell'ergot (bromocriptina, cabergolina, lisuride, pergolide) e alcaloidi vasocostrittori dell'ergot (diidroergotamina, ergotamina, metilergometrina) può indurre vasocostrizione e/o crisi ipertensiva.

Ugualmente non dovrebbero essere assunti contemporaneamente ad ACTIGRIP, potendo causare significative interazioni, antipertensivi, ipoglicemizzanti orali, metoclopramide, altre sostanze ad azione anticolinergica.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Gas anestetici alogenati: rischio di crisi ipertensiva perioperatoria. E' consigliabile interrompere il trattamento con ACTIGRIP qualche giorno prima di un intervento chirurgico programmato.

Il furazolidone causa progressiva inibizione delle monoamminossidasi, per cui non va assunto contemporaneamente ad ACTIGRIP.

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

L'ingestione abituale di farmaci anticonvulsivanti o di contraccettivi orali può, con un meccanismo di induzione enzimatica, accelerare il metabolismo del paracetamolo.

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 glutetimmide, fenobarbital, carbamazepina).

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).

Casi di acidosi metabolica ad elevato gap anionico da acido pirogliutammico (5-oxoprolinemia) sono stati riportati con l'uso concomitante di dosi terapeutiche di paracetamolo e flucloxacillina. I pazienti segnalati come più a rischio sono le donne anziane con condizioni patologiche sottostanti come sepsi, anomalie della funzione renale e malnutrizione. La maggior parte dei pazienti migliora dopo aver interrotto uno o entrambi i farmaci. Prima di assumere ACTIGRIP, i pazienti dovrebbero chiedere al proprio medico se stanno assumendo l'antibiotico flucloxacillina.

4.6 Gravidanza e allattamento

ACTIGRIP è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

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

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano reazioni secondarie assai variabili da soggetto a soggetto e da composto a composto. L'effetto secondario più frequente è la sedazione che può manifestarsi

con sonnolenza, di ciò debbono essere avvertiti coloro che possono condurre autoveicoli o attendere ad operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Dati provenienti da trial clinici

Non sono disponibili dati sufficienti a riportare le reazioni avverse di studi randomizzati controllati con placebo per la combinazione di paracetamolo, pseudoefedrina e triprolidina.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con una frequenza $\geq 1\%$, individuate in studi randomizzati controllati con placebo:

- con formulazioni contenenti pseudoefedrina come singola sostanza attiva: bocca secca, nausea, capogiro, insonnia e nervosismo.
- con formulazioni contenenti paracetamolo e pseudoefedrina: nervosismo

Dati provenienti dall'esperienza post-marketing

Di seguito vengono riportati gli eventi avversi identificati durante l'esperienza post marketing con paracetamolo, pseudoefedrina, la combinazione di pseudoefedrina e triprolidina, la combinazione di pseudoefedrina e paracetamolo o la combinazione di paracetamolo, pseudoefedrina e triprolidina.

Le reazioni avverse sono riportate in Tabella 1 secondo le categorie di frequenza che utilizzano la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $<1 / 1.000$);

Molto raro ($<1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione Organo Sistemica (SOC) Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	
Non nota	ansia, nervosismo, irrequietezza, allucinazione visiva, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Non nota	convulsioni, vertigini, eccitazione, cefalea (specie negli anziani), accidente cerebrovascolare.
Patologie cardiache	
Non nota	Palpitazioni, infarto del miocardio.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	prurito, orticaria, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eruzione cutanea, reazioni cutanee gravi, inclusi casi di eritema multiforme, sindrome

	di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, fotosensibilizzazione, eruzione fissa.
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disuria, ritenzione urinaria
Patologie gastrointestinali	
Non nota	Colite ischemica
Esami diagnostici	
Non nota	pressione arteriosa aumentata
Patologie del sistema immunitario:	
	reazioni di ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie dell'occhio	
Non nota	Neuropatia ottica ischemica

Effetti indesiderati correlati alla presenza di Paracetamolo:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea pruriginosa, angioedema,

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

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, agranulocitosi;

Patologie epatobiliari: disturbi della funzionalità epatica, epatiti,

Patologie renali e urinarie: alterazioni a carico del rene, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria,

Patologie gastrointestinali: bocca secca, fastidio addominale, stipsi, nausea, vomito, diarrea;

Esami diagnostici: aumento delle transaminasi*,

*un leggero aumento dei livelli di transaminasi può verificarsi in alcuni pazienti che assumono dosaggi raccomandati di paracetamolo. Questi casi non sono accompagnati da insufficienza epatica e generalmente si risolvono con il proseguimento o la sospensione della terapia con paracetamolo.

Effetti indesiderati correlati alla presenza di Pseudoefedrina:

Disturbi psichiatrici: allucinazioni,

Patologie del sistema nervoso: Parestesia, iperattività psicomotoria, tremori, accidente cerebrovascolare,

Patologie cardiache: aritmia, tachicardia, infarto del miocardio,

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema,

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: sudorazione.

Patologie Gastrointestinali: colite ischemica.

Effetti indesiderati correlati alla presenza di Triprolidina:

Disturbi psichiatrici: euforia;

Patologie gastrointestinali: bocca secca, fastidio addominale, stipsi, nausea, vomito, diarrea;

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza;

Patologie cardiache: ipotensione (specie negli anziani);

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: iperviscosità delle secrezioni bronchiali aumentate;

Patologie dell'occhio: attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso, midriasi, visione offuscata.

In casi isolati, si è verificato ictus emorragico in pazienti che hanno utilizzato farmaci contenenti pseudoefedrina. In particolare, questi incidenti cerebrovascolari si sono verificati durante sovradosaggio, uso improprio e/o in pazienti con fattori di rischio vascolare.

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 da pseudoefedrina si osservano in genere nausea, vomito, spiccati effetti depressivi o stimolanti sul sistema nervoso centrale, insonnia, tremori, midriasi, ansia, agitazione, allucinazioni, palpitazioni, tachicardia, bradicardia riflessa, sonnolenza, letargia, depressione respiratoria, ipertensione, irritabilità, convulsioni.

Altri effetti possono riguardare disritmia, crisi ipertensiva, emorragia intracerebrale, infarto del miocardio, psicosi, rhabdmiolisi, ipocalcemia e infarto ischemico dell'intestino.

Nei bambini l'azione dominante è quella eccitante con accentuati tremori, sonnolenza, insonnia, iperattività e convulsioni.

Pallore, anoressia, nausea e vomito sono di frequente i primi segni del sovradosaggio del paracetamolo. La necrosi epatica è una complicazione correlata al sovradosaggio di paracetamolo. Gli enzimi epatici possono diventare elevati ed il tempo di protrombina prolungato in un tempo compreso tra le 12 e le 48 ore ma i segni clinici possono non manifestarsi fino al 6° giorno dall'ingestione.

L'alcool può potenziare l'epatossicità del sovradosaggio di paracetamolo e potrebbe aver contribuito a determinare una pancreatite acuta in un paziente che aveva assunto quantità eccessive di paracetamolo.

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo, contenuto in ACTIGRIP, può provocare citolisi epatica e può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

Gestione

- Trasferimento immediato del paziente in ospedale.
- Prelievo di un campione di plasma per determinare il dosaggio iniziale di paracetamolo.
- Evacuazione rapida del prodotto ingerito tramite lavanda gastrica.
- Acidificare le urine somministrando cloruro di ammonio (per incrementare l'eliminazione di pseudoefedrina).
- Di solito il trattamento del sovradosaggio comprende la somministrazione nel più breve tempo possibile dell'antidoto N-acetilcisteina per via endovenosa o per via orale e, se possibile, prima della decima ora.
- Trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: decongestionanti nasali per uso sistemico, simpaticomimetici.

Codice ATC: R01BA52

Il paracetamolo possiede attività analgesiche e antipiretiche non diverse da quelle dell'aspirina, rispetto alla quale comunque ha una più debole azione antiinfiammatoria.

Per l'attività analgesica, il meccanismo d'azione è forse legato all'inibizione della sintesi delle prostaglandine mentre il motivo della minore attività antiinfiammatoria è correlabile ad una minore inibizione sulla sintesi delle prostaglandine a livello periferico piuttosto che a livello del sistema nervoso centrale.

Per l'azione analgesica si è ipotizzato oltre che un meccanismo centrale, anche un meccanismo periferico, a livello dei chemocettori sensibili alla bradichinina.

Il meccanismo dell'attività antipiretica è collegato ad un'inibizione dell'azione dei pirogeni endogeni sui centri termoregolatori.

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

La pseudoefedrina cloridrato è un decongestionante delle vie aeree superiori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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.

Il paracetamolo, dopo la somministrazione orale, raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche tra i 30 e i 75 minuti. L'emivita plasmatica del paracetamolo varia da 1 a 3 ore.

La percentuale di farmaco immodificato escreto nelle urine varia dall'1 al 3%. Almeno l'80% o più della dose somministrata viene escreta come metaboliti del paracetamolo glucoronoconjugati o solfoconjugati biologicamente inattivi. Altri metaboliti vengono formati per idrossilazione e deacetilazione a livello epatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta dell'associazione triprolidina - pseudoefedrina è molto simile a quella della pseudoefedrina da sola. Gli effetti nell'animale comprendono: stimolazione del simpatico, iperattività, atassia, depressione respiratoria, convulsioni, erezione dei peli.

Per il paracetamolo, a parte il vomito, il più grave effetto tossico osservato nell'animale è il danno epatico talvolta associato a danno renale.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa contiene: amido di mais pregelatinizzato, povidone, crospovidone, acido stearico, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo asciutto, a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVDC da 12 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

AIC 024823080"2,5 Mg/60 Mg/500 Mg Compresse".

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20/09/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIGRIP 2,5 mg / 60 mg/ 300 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

- *principi attivi*: triprolidina cloridrato 2,5 mg; pseudoefedrina cloridrato 60,0 mg; paracetamolo 300,0 mg;
- *eccipienti con effetti noti*: metile para-idrossibenzoato 0,16 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi dell'influenza e delle affezioni congestizie delle prime vie respiratorie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una compressa 2 - 3 volte al giorno, per un massimo di 5 giorni di terapia.

Popolazione pediatrica (ragazzi al di sopra dei 12 anni fino a 18 anni): una compressa 2 - 3 volte al giorno, per un massimo di 3 giorni di terapia.

Non superare le dosi consigliate; in particolare i pazienti anziani dovranno attenersi ai dosaggi minimi sopra indicati.

Modo di somministrazione

Assumere le compresse per via orale. L'assunzione del farmaco deve avvenire a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri antistaminici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.

- Durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento. In tali casi l'uso concomitante di Actigrip può causare un aumento della pressione sanguigna o crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5) e nella terapia delle affezioni delle basse vie respiratorie, compresa l'asma bronchiale.
- L'associazione con farmaci simpaticomimetici indiretti, alfa simpatico mimetici (per via orale e/o nasale) (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).
- 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.
- Pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari, in particolare quelli con malattie coronariche, ipertensione e patologie tiroidee.
- In pazienti con storia di ictus o che presentano fattori di rischio per l'ictus, a causa dell'attività alfa-simpaticomimetica del vasocostrittore,
- Epilessia.
- Diabete.
- Gravi affezioni epatiche e renali.
- I medicinali 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

L'uso di Actigrip deve essere evitato se si sta già utilizzando qualsiasi altro medicinale contenente paracetamolo.

I soggetti che soffrono di alcolismo devono rivolgersi al proprio medico prima di assumere paracetamolo. I pazienti con malattie epatiche devono consultare il medico prima di assumere Actigrip.

I pazienti con emicrania trattati con vasocostrittori alcaloidi ergotaminici devono consultare il medico prima di assumere Actigrip (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti trattati con paracetamolo, sono state riportate molto raramente gravi reazioni cutanee come pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere informati sui segni delle reazioni cutanee serie e l'uso deve essere interrotto ai primi segni di comparsa di rash cutaneo o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime fasi del trattamento.

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) sono state riportate molto raramente 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 formazione di numerose piccole pustole con o senza piressia o eritema, la somministrazione di ACTIGRIP deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Se la febbre persiste per più di tre giorni oppure se i sintomi non migliorano o ne compaiono altri entro cinque giorni oppure sono accompagnati da febbre elevata, esantema, quantità eccessiva di muco e tosse persistente, consultare il medico prima di continuare la somministrazione.

Per la presenza di pseudoefedrina, i pazienti devono essere informati che il trattamento deve essere interrotto in caso insorgano: ipertensione, tachicardia, palpitazioni o aritmia cardiaca, nausea o eventuali segni neurologici (come comparsa o esacerbazione di mal di testa).

Se si sviluppano improvviso dolore addominale, 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.

L'uso degli antistaminici può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

Ai pazienti con patologie respiratorie quali enfisema e bronchite cronica deve essere consigliato di consultare un medico prima di utilizzare triprolidina.

Può causare sonnolenza (vedere paragrafo 4.8)

La triprolidina può aumentare gli effetti sedativi di sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale come alcol, sedativi, tranquillanti (vedere paragrafo 4.5). È necessario informare i pazienti che si deve evitare l'uso di bevande alcoliche durante il trattamento con Actigrip e che è opportuno consultare il medico prima di assumere Actigrip in concomitanza con medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale.

I pazienti con ridotta funzionalità renale non devono assumere Actigrip se non consigliato dal medico.

Dosi elevate o prolungate del medicinale possono provocare un'epatopatia ad alto rischio e alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi. In caso di insufficienza renale ed epatocellulare utilizzare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco, controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Il sovradosaggio può portare a danno epatico. È necessaria pertanto un'attenta supervisione medica sia per gli adulti che per i bambini anche se non compaiono segni o sintomi evidenti.

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

È sconsigliabile l'uso del medicinale se il paziente è in trattamento con farmaci antiinfiammatori.

Popolazioni speciali

Consultare il medico per determinare la dose negli anziani per la loro maggiore sensibilità verso il farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ACTIGRIP contiene: metile para-idrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci anticoagulanti (es. warfarin)

L'uso concomitante di paracetamolo con anticoagulanti orali può portare a lievi variazioni dei valori di INR. In questo caso, i pazienti devono chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di utilizzare Actigrip se stanno già assumendo farmaci per fluidificare il sangue, come il warfarin o altri derivati cumarinici.

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

La pseudoefedrina esercita le sue proprietà di vasocostrittore stimolando i recettori adrenergici e favorendo il rilascio di noradrenalina dai siti neuronali. Poiché gli IMAO ostacolano il metabolismo delle amine simpaticomimetiche aumentando la disponibilità di noradrenalina rilasciabile nel sistema nervoso, possono potenziare l'effetto pressorio della pseudoefedrina. In letteratura sono stati riportati casi di crisi ipertensive acute dovuti all'uso concomitante di IMAO e amine simpaticomimetiche.

Sostanze che deprimono il SNC (Alcol, sedativi, tranquillanti)

Il medicinale può interagire con alcool, antidepressivi tricyclici, neurolettici od altri farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale come barbiturici, sedativi, tranquillanti, ipnotici che non vanno assunti durante la terapia.

Correlate alla presenza di pseudoefedrina, sono controindicate le associazioni con simpaticomimetici indiretti (efedrina, metilfenidato, fenilefrina) e alfa simpaticomimetici per via orale e/o nasale (nafazolina, ossimetazolina, fenilefrina, tetrizolina, tramazolina, tuaminoeptano), per il possibile rischio di vasocostrizione e/o crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

La somministrazione concomitante di alcaloidi dopaminergici dell'ergot (bromocriptina, cabergolina, lisuride, pergolide) e alcaloidi vasocostrittori dell'ergot (diidroergotamina, ergotamina, metilergometrina) può indurre vasocostrizione e/o crisi ipertensiva.

Ugualmente non dovrebbero essere assunti contemporaneamente ad ACTIGRIP, potendo causare significative interazioni, antipertensivi, ipoglicemizzanti orali, metoclopramide, altre sostanze ad azione anticolinergica.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Gas anestetici alogenati: rischio di crisi ipertensiva perioperatoria. E' consigliabile interrompere il trattamento con ACTIGRIP qualche giorno prima di un intervento chirurgico programmato.

Il furazolidone causa progressiva inibizione delle monoaminossidasi, per cui non va assunto contemporaneamente ad ACTIGRIP.

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

L'ingestione abituale di farmaci anticonvulsivanti o di contraccettivi orali può, con un meccanismo di induzione enzimatica, accelerare il metabolismo del paracetamolo.

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 glutetimmide, fenobarbital, carbamazepina).

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).

Casi di acidosi metabolica ad elevato gap anionico da acido piroglutammico (5-oxoprolinemia) sono stati riportati con l'uso concomitante di dosi terapeutiche di paracetamolo e flucloxacillina. I pazienti segnalati come più a rischio sono le donne anziane con condizioni patologiche sottostanti come sepsi, anomalie della funzione renale e malnutrizione. La maggior parte dei pazienti migliora dopo aver interrotto uno o entrambi i farmaci. Prima di assumere ACTIGRIP, i pazienti dovrebbero chiedere al proprio medico se stanno assumendo l'antibiotico flucloxacillina.

4.6 Gravidanza e allattamento

ACTIGRIP è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

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

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano reazioni secondarie assai variabili da soggetto a soggetto e da composto a composto. L'effetto secondario più frequente è la sedazione che può manifestarsi con sonnolenza, di ciò debbono essere avvertiti coloro che possono condurre autoveicoli o attendere ad operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Dati provenienti da trial clinici

Non sono disponibili dati sufficienti a riportare le reazioni avverse di studi randomizzati controllati con placebo per la combinazione di paracetamolo, pseudoefedrina e triprolidina.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con una frequenza $\geq 1\%$, individuate in studi randomizzati controllati con placebo:

- con formulazioni contenenti pseudoefedrina come singola sostanza attiva: bocca secca, nausea, capogiro, insonnia e nervosismo.
- con formulazioni contenenti paracetamolo e pseudoefedrina: nervosismo

Dati provenienti dall'esperienza post-marketing

Di seguito vengono riportati gli eventi avversi identificati durante l'esperienza post marketing con paracetamolo, pseudoefedrina, la combinazione di pseudoefedrina e triprolidina, la combinazione di pseudoefedrina e paracetamolo o la combinazione di paracetamolo, pseudoefedrina e triprolidina.

Le reazioni avverse sono riportate in Tabella 1 secondo le categorie di frequenza che utilizzano la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000, < 1 / 1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione Organo Sistemica (SOC) Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	
Non nota	allucinazioni, ansia, nervosismo, irrequietezza, allucinazione visiva.
Patologie del sistema nervoso	
Non nota	Parestesia, iperattività psicomotoria, accidente cerebrovascolare.
Patologie cardiache	
Non nota	aritmia, palpitazioni, infarto del miocardio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	prurito, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria, pustolosi esantematica acuta generalizzata,

	angioedema, eruzione fissa.
Patologie renali e urinarie	
Non nota	disuria
Patologie Gastrointestinali	
Non nota	colite ischemica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	sentirsi nervoso
Esami diagnostici	
Non nota	aumento delle transaminasi*, pressione arteriosa aumentata
Patologie dell'occhio	
Non nota	Neuropatia ottica ischemica

*un leggero aumento dei livelli di transaminasi può verificarsi in alcuni pazienti che assumono dosaggi raccomandati di paracetamolo. Questi casi non sono accompagnati da insufficienza epatica e generalmente si risolvono con il proseguimento o la sospensione della terapia con paracetamolo.

Actigrip può causare inoltre:

Patologie del sistema nervoso: convulsioni, sonnolenza, tremori, eccitazione, vertigini, cefalea (specie negli anziani);

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, eruzione cutanea, fotosensibilizzazione, reazioni cutanee gravi, inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica tossica;

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, sudorazione;

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: iperviscosità delle secrezioni bronchiali aumentate;

Patologie gastrointestinali: bocca secca, fastidio addominale, stipsi, nausea, vomito, diarrea;

Disturbi psichiatrici: insonnia, euforia;

Patologie cardiache: extrasistole, tachicardia, ipotensione (specie negli anziani);

Patologie del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità, edema della laringe, reazione anafilattica;

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, agranulocitosi;

Patologie epatobiliari: disturbi della funzionalità epatica, epatiti;

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria, alterazioni a carico del rene, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie dell'occhio: attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso, midriasi, visione offuscata

In casi isolati, si è verificato ictus emorragico in pazienti che hanno utilizzato farmaci contenenti pseudoefedrina. In particolare, questi incidenti cerebrovascolari si sono verificati durante sovradosaggio, uso improprio e/o in pazienti con fattori di rischio vascolare.

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 da pseudoefedrina si osservano in genere nausea, vomito, spiccati effetti depressivi o stimolanti sul sistema nervoso centrale, insonnia, tremori, midriasi, ansia, agitazione, allucinazioni,

palpitazioni, tachicardia, bradicardia riflessa, sonnolenza, letargia, depressione respiratoria, ipertensione, irritabilità, convulsioni.

Altri effetti possono riguardare disritmia, crisi ipertensiva, emorragia intracerebrale, infarto del miocardio, psicosi, rabdomiolisi, ipocalemia e infarto ischemico dell'intestino.

Nei bambini l'azione dominante è quella eccitante con accentuati tremori, sonnolenza, insonnia, iperattività e convulsioni.

Pallore, anoressia, nausea e vomito sono di frequente i primi segni del sovradosaggio del paracetamolo. La necrosi epatica è una complicazione correlata al sovradosaggio di paracetamolo. Gli enzimi epatici possono diventare elevati ed il tempo di protrombina prolungato in un tempo compreso tra le 12 e le 48 ore ma i segni clinici possono non manifestarsi fino al 6° giorno dall'ingestione.

L'alcool può potenziare l'epatossicità del sovradosaggio di paracetamolo e potrebbe aver contribuito a determinare una pancreatite acuta in un paziente che aveva assunto quantità eccessive di paracetamolo.

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo, contenuto in ACTIGRIP, può provocare citolisi epatica e può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

Gestione

- Trasferimento immediato del paziente in ospedale.
- Prelievo di un campione di plasma per determinare il dosaggio iniziale di paracetamolo.
- Evacuazione rapida del prodotto ingerito tramite lavanda gastrica.
- Acidificare le urine somministrando cloruro di ammonio (per incrementare l'eliminazione di pseudoefedrina).
- Di solito il trattamento del sovradosaggio comprende la somministrazione nel più breve tempo possibile dell'antidoto N-acetilcisteina per via endovenosa o per via orale e, se possibile, prima della decima ora.
- Trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: decongestionanti nasali per uso sistemico, simpaticomimetici.

Codice ATC: R01BA52

Il paracetamolo possiede attività analgesiche e antipiretiche non diverse da quelle dell'aspirina, rispetto alla quale comunque ha una più debole azione antiinfiammatoria.

Per l'attività analgesica, il meccanismo d'azione è forse legato all'inibizione della sintesi delle prostaglandine mentre il motivo della minore attività antiinfiammatoria è correlabile ad una minore inibizione sulla sintesi delle prostaglandine a livello periferico piuttosto che a livello del sistema nervoso centrale.

Per l'azione analgesica si è ipotizzato oltre che un meccanismo centrale, anche un meccanismo periferico, a livello dei chemocettori sensibili alla bradichinina.

Il meccanismo dell'attività antipiretica è collegato ad un'inibizione dell'azione dei pirogeni endogeni sui centri termoregolatori.

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

La pseudoefedrina cloridrato è un decongestionante delle vie aeree superiori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La triprolidina dopo somministrazione orale raggiunge livelli di picco in due ore circa.

La sua emivita plasmatica è di circa tre ore.

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.

Il paracetamolo, dopo la somministrazione orale, raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche tra i 30 e i 75 minuti. L'emivita plasmatica del paracetamolo varia da 1 a 3 ore.

La percentuale di farmaco immodificato escreto nelle urine varia dall'1 al 3%. Almeno l'80% o più della dose somministrata viene escreta come metaboliti del paracetamolo glucoronoconjugati o solfoconjugati biologicamente inattivi. Altri metaboliti vengono formati per idrossilazione e deacetilazione a livello epatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta dell'associazione triprolidina - pseudoefedrina è molto simile a quella della pseudoefedrina da sola. Gli effetti nell'animale comprendono: stimolazione del simpatico, iperattività, atassia, depressione respiratoria, convulsioni, erezione dei peli.

Per il paracetamolo, a parte il vomito, il più grave effetto tossico osservato nell'animale è il danno epatico talvolta associato a danno renale.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa contiene: cellulosa microcristallina; amido di mais; acido stearico; amido pregelatinizzato; metile para-idrossibenzoato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo asciutto, a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister da 12 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

ACTIGRIP 2,5 mg / 60 mg/ 300 mg Compresse: AIC 024823066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Maggio 1983

Data del rinnovo più recente: 23 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco