

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore 500 mg/250 mg/2 mg compresse effervescenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa effervescente contiene: 500 mg di paracetamolo, 250 mg di acido ascorbico (corrispondente a 280 mg di sodio ascorbato) e 2 mg di clorfenamina maleato

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa effervescente contiene 314 mg di sodio, 212 mg di sorbitolo e 40 mg di aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti. Compresse di colore da bianco a quasi bianco, di forma rotonda, piatta, con un diametro nominale di 25 mm, uno spessore nominale di 4,4 mm e un peso nominale di 3,000 grammi.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore è indicato negli adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni per il trattamento dei sintomi dell'influenza e del raffreddore.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni*

1 compressa effervescente ogni 4-6 ore. Non deve essere superata la posologia massima di 6 compresse effervescenti in 24 ore.

##### *Pazienti anziani*

I pazienti anziani in particolare devono attenersi al dosaggio raccomandato.

##### *Compromissione renale*

In pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina da 10 a 50 ml/min), l'intervallo tra le 2 dosi deve essere almeno di 6 ore. In pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina minore di 10 ml/min.), l'intervallo tra le 2 dosi deve essere almeno di 8 ore.

##### *Compromissione epatica*

Usare con cautela in pazienti con compromissione epatica. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa possibile di paracetamolo senza superare 3 g/die (vedere paragrafo 4.4).

##### Durata del trattamento

Questo medicinale è destinato per un uso a breve termine. Se i sintomi non migliorano dopo 3 giorni di trattamento, la gestione del trattamento deve essere rivalutata (vedere paragrafo 4.4.).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore deve essere assunto dopo i pasti per ridurre la possibilità di indigestione. La compressa effervescente deve essere disciolta in un bicchiere d'acqua (15-25 C°).

La soluzione dovrebbe essere assunta senza lasciarla riposare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di LEVIOFLU Influenza e Raffreddore compresse effervescenti è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1;
- ipersensibilità ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista della struttura chimica (specialmente ipersensibilità agli antistaminici di struttura chimica analoga alla clorfenamina);
- gravidanza e allattamento;
- glaucoma, ipertrofia prostatica, ostruzione del collo vescicale, stenosi piloriche e duodenali o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento (vedere paragrafo 4.5);
- bambini al di sotto di 15 anni.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Questo medicinale è destinato per un uso a breve termine. Se i sintomi persistono per più di tre giorni, la gestione del trattamento deve essere rivalutata. In caso di risposta terapeutica insufficiente (febbre che dura più di tre giorni; nessun miglioramento dei sintomi; comparsa di nuovi sintomi; sintomi accompagnati da febbre, esantema, aumento della produzione di muco o tosse persistente), si deve consultare un medico per considerare la diagnosi.

#### Paracetamolo

Durante il trattamento con LEVIOFLU Influenza e Raffreddore controllare che non venga assunto contemporaneamente nessun altro medicinale contenente paracetamolo, poiché se il paracetamolo viene assunto in dosi elevate, si possono verificare gravi reazioni avverse. Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro medicinale. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare un'epatopatia ad alto rischio (vedere anche il paragrafo 4.9) ed alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi.

In caso di reazioni di ipersensibilità acuta al paracetamolo (ad es. shock anafilattico), il trattamento con LEVIOFLU Influenza e Raffreddore deve essere interrotto e devono essere attuate le misure mediche necessarie in base ai segni e ai sintomi.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza renale moderata e grave, con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio- 6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica (vedere paragrafo 4.2).

#### Clorfenamina maleato

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 conducono autoveicoli o eseguono operazioni che richiedono un'integrità del grado di vigilanza (vedere paragrafo 4.7).

#### Acido ascorbico

L'acido ascorbico (vitamina C) deve essere usato con cautela in pazienti che hanno avuto o soffrono di nefrolitiasi (calcoli renali) e anche in pazienti con deficit dell'enzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, emocromatosi, anemia di Cooley (talassemia Maggiore) o anemia sideroblastica.

#### Pazienti con compromissione renale o epatica

Somministrare con cautela nei soggetti con compromissione renale o epatica.

#### Anziani

Particolare attenzione va posta nello stabilire la dose per gli anziani data la loro maggiore sensibilità verso il farmaco. Nei pazienti anziani in trattamento con antistaminici si possono verificare con maggiore probabilità effetti quali vertigini, sedazione, confusione e ipotensione. I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti secondari anticolinergici degli antistaminici quali secchezza della bocca e ritenzione urinaria (specialmente negli uomini).

#### Popolazione pediatrica

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore non deve essere usato nei bambini al di sotto di 15 anni.

#### Informazioni importanti riguardo alcuni eccipienti:

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore contiene:

- **sodio:** questo medicinale contiene 314 mg di sodio per compressa, equivalente al 16% della dose massima giornaliera di raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- **aspartame:** questo medicinale contiene 40 mg di aspartame per ogni compressa effervescente. L'aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. La fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Può essere dannoso per persone affette da fenilchetonuria.
- **sorbitolo:** questo medicinale contiene 212 mg di sorbitolo in ogni compressa effervescente. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Paracetamolo

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico in pazienti con patologie croniche che assumono farmaci che possono indurre la monossigenasi epatica o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, isoniazide, cimetidina, medicinali antiepilettici come glutetimide, fenobarbital o carbamazepine).

Dosi normalmente innocue di paracetamolo possono causare danni epatici se assunte insieme a questi farmaci.

Lo stesso vale per sostanze potenzialmente epatotossiche e in caso di abuso di alcol.

L'uso abituale di farmaci anticonvulsivanti o di contraccettivi orali può, con un meccanismo di induzione enzimatica, accelerare il metabolismo del paracetamolo. È sconsigliabile l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con antiinfiammatori.

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo con l'acido glucuronico, riducendo in tal modo la clearance del paracetamolo di un fattore circa pari a 2. Pertanto, la dose di paracetamolo deve essere ridotta, se somministrato in associazione a probenecid.

La colestiramina riduce l'assorbimento di paracetamolo se somministrata entro 1 ora dall'assunzione di Paracetamolo.

Non è ancora possibile stabilire la rilevanza clinica delle interazioni fra il paracetamolo e gli anticoagulanti orali. Pertanto, l'uso prolungato di paracetamolo in pazienti in trattamento con anticoagulanti orali è consigliabile solo sotto controllo medico.

L'associazione del paracetamolo con cloramfenicolo può prolungare l'emivita del cloramfenicolo, aumentandone il rischio di tossicità.

L'uso concomitante di paracetamolo e zidovudina aumenta la tendenza di quest'ultima a ridurre il numero di leucociti (neutropenia). Pertanto, si dovrebbe assumere LEVIOFLU Influenza e Raffreddore insieme a zidovudina soltanto sotto controllo del medico.

Medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico, come per esempio la propantelina, riducono la velocità di assorbimento del paracetamolo e ne ritardano l'insorgenza dell'effetto.

Medicinali invece che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, portano ad un aumento della velocità di assorbimento.

Interferenza con esami 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).

#### Clorfenamina maleato

Per prevenire interazioni significative, non dovrebbero essere assunte contemporaneamente a LEVIOFLU Influenza e Raffreddore altre sostanze ad azione anticolinergica. Il prodotto è controindicato nei pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento (vedere paragrafo 4.3) poiché questi possono prolungare e intensificare gli effetti anticolinergici e depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) della clorfenamina maleato.

Il prodotto può interagire con alcool, antidepressivi triciclici, neurolettici od altri farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale come barbiturici, sedativi, tranquillanti, ipnotici. Questi prodotti non vanno assunti durante la terapia con LEVIOFLU Influenza e Raffreddore poiché possono causare un aumento dell'effetto sedativo di LEVIOFLU Influenza e Raffreddore.

Come tutti i preparati contenenti antistaminici, LEVIOFLU Influenza e Raffreddore può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

La clorfenamina inibisce il metabolismo della fenitoina e può provocare tossicità da fenitoina.

#### Acido Ascorbico

L'acido ascorbico (vitamina C) riduce i livelli di anfetamina per inibizione dell'assorbimento Gastrointestinale. La vitamina C aumenta la biodisponibilità del ferro per chelazione con deferoxamina. Gli estrogeni possono aumentare l'eliminazione della vitamina C.

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

#### Gravidanza e allattamento

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono noti effetti sulla fertilità in condizioni normali di utilizzo di paracetamolo, acido ascorbico e clorfenamina maleato.

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

LEVIOFLU Influenza e Raffreddore ha una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si richiama l'attenzione, in particolare dei conducenti di veicoli e degli operatori di macchinari, sui rischi di sonnolenza associati all'uso di questo medicinale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In seguito all'utilizzo di LEVIOFLU Influenza e Raffreddore, si possono verificare gli effetti indesiderati indicati di seguito. Essi sono elencati di seguito per sistemi ed organi. La frequenza di tali effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità quali angioedema, edema della laringe, shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso:

sonnolenza, astenia, vertigini, cefalea, alterazione dell'attenzione.

Patologie dell'occhio:

visione offuscata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

ispessimento delle secrezioni bronchiali.

Patologie gastrointestinali:

bocca secca, nausea.

Patologie epatobiliari:

alterazioni della funzionalità epatica ed epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi casi di orticaria, eritema multiforme, casi molto rari di reazioni cutanee gravi quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidemica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).  
Fotosensibilizzazione.

Patologie renali e urinarie:

funzionalità renale compromessa (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), ritenzione urinaria.

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**

Sintomi

In caso di sovradosaggio si osservano in genere spiccati effetti depressivi o stimolanti sul sistema nervoso centrale, sonnolenza, letargia, depressione respiratoria.

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo contenuto nello LEVIOFLU Influenza e Raffreddore può provocare citolisi epatica che potrebbe evolvere verso la necrosi massiva.

#### Terapia

L'N-acetilcisteina, somministrata nelle ore immediatamente successive all'ingestione di paracetamolo è efficace nel limitare il danno epatico. Si raccomanda di ricorrere alle abituali misure per rimuovere dal tratto gastrointestinale il materiale non assorbito inducendo il vomito o possibilmente con lavaggio gastrico; tenere sotto osservazione il paziente praticando una terapia di supporto.

Ulteriori misure dipenderanno dalla gravità, dalla natura e dal decorso dei sintomi clinici e dovranno seguire i protocolli standard di terapia intensiva.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri analgesici e antipiretici, Codice ATC: N02BE51.

Questo medicinale consiste in un'associazione di paracetamolo, un antipiretico analgesico (paracetamolo), con una bassa dose di un antistaminico (clorfenamina) e acido ascorbico (vitamina C)

L'attività delle tre singole sostanze attive può così essere riassunta:

Paracetamolo: esercita un'azione antipiretica e antidolorifica.

Chlorfenamina maleato: prototipo degli antistaminici alchilaminici, è considerata fra le sostanze più attive nell'antagonizzare gli effetti dell'istamina. Non sembra provocare effetti sedativi paragonabili a quelli di altri antistaminici (alle dosi abitualmente impiegate nei rinologici). La sua azione tende a ridurre i sintomi del raffreddore, quali la secrezione nasale, la lacrimazione e, in genere, la congestione delle mucose.

Acido Ascorbico: l'acido ascorbico è caratterizzato da un rilevante potere antiossidante. La principale funzione dell'acido ascorbico a livello tissutale è correlata alla sintesi del collagene. L'acido ascorbico (vitamina C) compensa l'aumentato fabbisogno di questa vitamina nelle infezioni virali acute.

L'infiammazione della mucosa rappresenta il processo patologico fondamentale di numerose affezioni delle prime vie respiratorie ed è, al tempo stesso, responsabile dei vari sintomi che la accompagnano. LEVIOFLU Influenza e Raffreddore esplica la sua attività contro questi fastidiosi sintomi che ne derivano (rinorrea, prurito nasale, lacrimazione, raucedine, tosse, cefalea, febbre, malessere generale) mediante l'azione dei tre principi attivi che lo compongono: paracetamolo, clorfenamina e acido ascorbico.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche delle singole sostanze attive sono le seguenti:

#### Paracetamolo

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito rapidamente e in modo completo dal tratto gastrointestinale (il picco di massimo livello plasmatico si raggiunge in 30-120 minuti). Il farmaco viene distribuito rapidamente nei tessuti.

La biodisponibilità assoluta varia tra il 65-89%, indicando un effetto di primo passaggio. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità. Dopo somministrazione rettale, il picco plasmatico si raggiunge dopo 1,5-3 ore. La biodisponibilità assoluta varia tra il 30% e il 40%. La percentuale di paracetamolo legato alle proteine plasmatiche è minima alle dosi terapeutiche, ma può aumentare in seguito a sovradosaggio. L'emivita plasmatica è di 1,5-3 ore alle dosi terapeutiche; il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente a composti coniugati inattivi dell'acido glucuronico coniugato (circa il 60%) e dell'acido solforico (circa il 35%) che vengono escreti completamente per via urinaria entro le 24 ore. Meno del 5% della dose di paracetamolo è escreta come tale nelle urine. Nei bambini l'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata e la via metabolica predominante è la

solfato- coniugazione. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata anche nell'epatopatia cronica.

### Clorfenamina

Questa sostanza attiva viene assorbita abbastanza lentamente dal tratto gastrointestinale. Il picco di massimo livello plasmatico si raggiunge in circa 2,5–6 ore dopo somministrazione orale. La biodisponibilità è scarsa con valori tra il 25-50%. La clorfenamina appare sottoposta ad un considerevole metabolismo di primo passaggio. Circa il 70% della clorfenamina in circolo si lega alle proteine plasmatiche. La sua farmacocinetica mostra un'ampia variabilità interindividuale. Sono stati infatti riportati valori di emivita compresi in un range che va da 2 a 43 ore. La clorfenamina è ampiamente distribuita nell'organismo ed oltrepassa la barriera ematoencefalica.

La clorfenamina maleato è ampiamente metabolizzata. I suoi metaboliti includono desmetil- e didelmetil-clorfeniramina.

Sia la clorfenamina che i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via renale. L'escrezione dipende dal pH e dal flusso urinario. Possono essere ritrovate nelle feci solo in tracce. La durata di azione, più breve di quanto potrebbe essere previsto dai suoi parametri farmacocinetici, si esplica in un intervallo di tempo che va da 4 a 6 ore.

### Acido ascorbico

L'acido ascorbico è rapidamente assorbito dall'intestino tenue per trasporto attivo mediante un processo saturabile e inversamente proporzionale alla dose. Quando l'acido ascorbico viene somministrato in un'unica dose orale, l'assorbimento passa dal 70% con 100 mg al 50% con 1,5 g al 16% con 12 g. L'acido ascorbico è presente nel plasma e si accumula in particolare nei globuli bianchi con concentrazione di circa 25 µg/108 cellule. L'acido ascorbico viene ossidato in ossilato, che viene escreto nell'urina. A dosi superiori a 100 mg al giorno, l'acido ascorbico viene escreto invariato nell'urina. L'acido deidroascorbico e l'acido 2,3-dicheto-l-gliconico sono altri prodotti di eliminazione nell'urina umana.

Il turn-over nell'organismo ha un'emivita di 13-30 giorni. Considerando l'andamento temporale delle concentrazioni plasmatiche a livello di picco dopo somministrazione per via endovenosa, si può stimare un'emivita di circa 6 ore.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi convenzionali basati sugli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità di paracetamolo sulla riproduzione e lo sviluppo non sono disponibili. Non sono stati identificati rischi particolari per l'uomo dagli studi di sicurezza farmacologica, tossicità ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico.

Dati non-clinici dell'acido ascorbico e della clorfenamina maleato non indicano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

I dati disponibili ottenuti dagli studi sugli animali sulle singole sostanze attive mostrano che le dosi alle quali si osservano effetti tossici sono significativamente più alte delle dosi terapeutiche raccomandate, Questo dovrebbe avere poca importanza nella pratica clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico  
Sodio idrogeno carbonato  
Sorbitolo (E420)  
Sodio carbonato  
Aspartame (E951)

Aroma arancia  
Aroma limone  
Povidone K30  
Simeicone (come emulsione di simeticone al 30 %)

## **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile.

## **6.3. Periodo di validità**

18 mesi.  
Periodo di validità dopo prima apertura: 3 mesi.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Tenere il tubo ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Tubo di polipropilene con tappo di polietilene riempito con gel di silice come agente essiccante, contenente 12 compresse.  
La scatola di cartone contiene un tubo di polipropilene da 12 compresse.

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

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

### Istruzioni per la ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione:

Le compresse effervescenti devono essere disciolte in un bicchiere d'acqua (15-25 C°). La soluzione ricostituita deve apparire leggermente opalescente, incolore. La soluzione dovrebbe essere assunta senza lasciarla riposare.

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

AESCULAPIUS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cefalonia, 70 - 25124 BRESCIA

## **8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 049484013 - 500 mg/250 mg/2 mg compresse effervescenti -12 compresse in tubo PP

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

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