

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FEXALLEGRA NASALE 1 mg/ml + 3,55 mg/ml spray nasale soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene: tramazolina cloridrato 1,18 mg pari a tramazolina 1,01 mg, clorfeniramina maleato 5,05 mg pari a clorfeniramina 3,55 mg (10 ml contengono: tramazolina cloridrato 11,8 mg, clorfeniramina maleato 50,5 mg).

Eccipienti con effetto noto: benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica delle riniti allergiche, quali il raffreddore da fieno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini oltre i 12 anni: 1-2 nebulizzazioni per narice ogni 8-12 ore.

Non superare le dosi consigliate.

Durata del trattamento: avvisare il paziente che, in assenza di risposta terapeutica completa entro pochi giorni, deve consultare il medico; in ogni caso il trattamento non deve essere protratto per oltre 4 giorni.

Popolazione pediatrica: il medicinale è controindicato nei bambini con età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Il flacone deve essere utilizzato tenendolo in senso verticale, per ottenere nebulizzazioni spray.

Per un corretto uso del nebulizzatore attenersi a quanto segue:

Rimuovere il tappo protettivo



dopo essersi soffiati il naso, tenendo la testa in posizione normale, introdurre l'oliva nella narice e nebulizzare premendo uniformemente il flacone una o due volte con colpi rapidi ed energici.



Dopo la nebulizzazione inspirare profondamente a bocca chiusa, premendo leggermente col dito indice sull'altra narice, al fine di assicurare una ripartizione della soluzione sull'intera mucosa nasale.

Poi ripetere l'applicazione nell'altra narice.

Lo spazio vuoto sovrastante il liquido è necessario per un perfetto funzionamento del flacone come nebulizzatore. Dopo l'uso si raccomanda di pulire l'oliva e mettere il tappo protettivo.

4.3. Controindicazioni

Fexallegra nasale è controindicato nei seguenti casi:

- Impersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Rinite secca.
- Malattie cardiache ed ipertensione arteriosa grave.
- Glaucoma ad angolo acuto.
- Ipertiroidismo, ipertrofia prostatica.
- Gravidanza e allattamento.
- Dopo chirurgia cranica eseguita per via nasale.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso prolungato dei vasocostrittori per uso topico nasale, può alterare la normale funzione della mucosa nasale e dei seni paranasali, provocando infiammazione cronica e atrofia; inoltre può indurre anche assuefazione al medicinale. L'uso, specie se prolungato, dei prodotti topici può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione.

Al cessare dell'effetto vasocostrittore del farmaco può verificarsi edema della mucosa nasale per iperemia reattiva.

Iperensione arteriosa di grado lieve e moderato

Per il potenziale rischio di assorbimento sistemico, Fexallegra nasale deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa lieve-moderata; in questi pazienti l'uso di decongestionanti nasali deve essere comunque di volta in volta sottoposto a valutazione clinica.

Diabete Mellito

Durante il trattamento con medicinali simpatico mimetici si può verificare un'alterazione della regolazione del glucosio determinata dall'interazione farmacologica con i medicinali antidiabetici o dall'effetto sul metabolismo glucidico. Per il potenziale rischio di assorbimento sistemico, Fexallegra nasale deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da diabete mellito.

Feocromocitoma e porfiria

Per il potenziale rischio di assorbimento sistemico, Fexallegra nasale deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da feocromocitoma e da porfiria.

Anziani

Negli anziani il medicinale deve essere utilizzato con cautela. La comparsa di vertigini, sedazione, confusione e ipotensione può essere più probabile nei pazienti anziani che assumono antistaminici. I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti collaterali anticolinergici degli antistaminici, quali secchezza delle fauci e ritenzione urinaria (soprattutto nei pazienti di sesso maschile).

Uso improprio / Errore di somministrazione del farmaco

Il medicinale non deve essere usato per via orale. Se accidentalmente ingerito o se impiegato per un lungo periodo a dosi eccessive, può determinare fenomeni tossici. L'ingestione accidentale nei bambini può provocare grave depressione del sistema nervoso centrale con sedazione spiccata (vedere paragrafo 4.9).

Il contatto del liquido con gli occhi può causare irritazioni.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Fexallegra nasale contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione e, specie se usato per lunghi periodi, una congestione nasale persistente; in questo caso, deve essere usato un medicinale per uso nasale senza benzalconio cloruro o, in alternativa, un'altra forma farmaceutica.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci antidepressivi e farmaci vasopressori

Per la presenza dell'agente simpatomimetico tramazolina cloridrato, Fexallegra nasale non deve essere somministrato assieme a farmaci antidepressivi e nelle due settimane successive la somministrazione di questi ultimi. La somministrazione di Fexallegra nasale in concomitanza a farmaci antidepressivi (inibitori MAO o antidepressivi triciclici) o a farmaci vasopressori, può

provocare un aumento della pressione arteriosa. L'uso in associazione ad antidepressivi triciclici può causare anche aritmie. Gli inibitori delle MAO e gli antidepressivi triciclici possono prolungare e intensificare gli effetti anticolinergici e di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) di clorfeniramina maleato.

Farmaci con azione depressiva sul SNC

Alcolici, sedativi, analgesici oppioidi, ipnotici possono provocare un aumento degli effetti di sedazione dovuti all'antistaminico clorfeniramina maleato.

Fenitoina

Se assunta in concomitanza con fenitoina, clorfeniramina maleato può comportare una diminuzione dell'eliminazione di fenitoina con aumento del rischio di tossicità da fenitoina.

Farmaci antipertensivi

Le interazioni con i farmaci antipertensivi, soprattutto quelli la cui azione coinvolge il sistema nervoso simpatico, possono essere complesse e portare a vari effetti cardiovascolari.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il medicinale è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Il medicinale è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana.

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

Non sono stati effettuati studi volti ad indagare gli effetti di Fexallegra nasale sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, si informano i pazienti che possono verificarsi effetti indesiderati quali allucinazioni, sonnolenza, sedazione, vertigini e stanchezza durante il trattamento con Fexallegra nasale.

Clorfeniramina maleato può provocare sonnolenza che può persistere anche il giorno seguente. L'ingestione contemporanea di alcolici o di altri medicinali depressivi del SNC produce un effetto additivo che compromette le capacità motorie. Si deve evitare il consumo di alcolici durante il trattamento.

Pertanto, si raccomanda di prestare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari. Qualora i pazienti presentino i sopracitati effetti collaterali devono evitare attività nelle quali la perdita di attenzione può risultare potenzialmente pericolosa, come guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione degli effetti indesiderati: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi a seguito dell'uso di Fexallegra nasale:

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Ipersensibilità (edema della cute, edema delle mucose).

Disturbi psichiatrici:

Non nota: Allucinazioni, insonnia, irrequietezza.

Patologie del sistema nervoso:

Non nota: Sonnolenza, sedazione, mal di testa, vertigini, disgeusia.

Patologie cardiache:

Non nota: Aritmie, tachicardia, palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: Epistassi, edema nasale, bruciori al naso, secchezza nasale, rinorrea, starnuti.

Patologie gastrointestinali:

Non nota: Nausea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: Rash, prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non nota: fatica.

Esami diagnostici:

Non nota: Aumento della pressione arteriosa.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Un aumento della pressione arteriosa e tachicardia possono, soprattutto nei bambini, essere seguiti da un calo della pressione arteriosa, da temperature sotto la norma, da shock e da bradicardia riflessa.

Analogamente ad altri farmaci alfa-simpaticomimetici, il quadro clinico di un'intossicazione con Fexallegra nasale può essere confuso, poiché si possono alternare fasi di stimolazione e di depressione del Sistema Nervoso Centrale e del sistema cardiovascolare.

Specialmente nei bambini le intossicazioni producono effetti sul Sistema Nervoso Centrale quali convulsioni e coma, bradicardia, depressione respiratoria. Sintomi di stimolazione del Sistema Nervoso Centrale sono ansia, agitazione, allucinazioni e convulsioni. Sintomi di depressione del Sistema Nervoso Centrale sono ipotermia, letargia, sonnolenza e coma.

Inoltre possono manifestarsi i seguenti sintomi: midriasi, miosi, sudorazione, febbre, pallore, cianosi delle labbra, disfunzioni cardiovascolari, incluso arresto cardiaco, disfunzioni respiratorie, inclusi insufficienza respiratoria e arresto respiratorio, alterazioni psicologiche.

Analogamente ad altri farmaci H1 antagonisti, in caso di intossicazione acuta da clorfeniramina maleato, il pericolo maggiore è rappresentato da effetti eccitatori a livello centrale. La sindrome comprende allucinazioni, eccitazione, atassia, atetosi e convulsioni. Si possono riscontrare pupille dilatate e fisse con volto arrossato, unitamente a tachicardia sinusale, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci e febbre.

Terapia

In caso di sovradosaggio per via nasale lavare o pulire subito con cura le mucose nasali. Può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Decongestionanti e altri preparati nasali per uso topico. Simpaticomimetici; associazioni escluso corticosteroidi.

Codice ATC: R01AB99.

Fexallegra nasale contiene due principi attivi:

- la tramazolina cloridrato, un alfa-simpaticomimetico appartenente alla classe dei derivati dell'imidazolo, ha un effetto vasocostrittore e quindi decongestionante della mucosa nasale.
- Clorfeniramina maleato, un derivato propilamminico di prima generazione appartenente alla classe delle alchilammine dotato di azione antagonista dell'istamina H1, oltre che di azione anticolinergica, agisce alleviando la rinorrea, gli starnuti e il prurito nasale.

Fexallegra nasale presenta quindi due proprietà: vasocostrittrice su piccoli vasi ed antiallergica locale.

Dopo somministrazione di Fexallegra nasale per via intranasale l'effetto vasocostrittore e quindi

l'effetto di decongestione della mucosa si ha di solito in cinque minuti e dura per 8 – 12 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nell'uomo.

Tramazolina

Il comportamento farmacocinetico della tramazolina è stata studiato nel ratto, nel coniglio e nei primati.

Assorbimento

È stato dimostrato che il 50-80% della dose è assorbita dopo somministrazione orale o endonasale.

Distribuzione

La tramazolina e i suoi metaboliti si distribuiscono in tutti gli organi interni raggiungendo la concentrazione maggiore nel fegato.

Botrasformazione

Dopo somministrazione orale e locale del farmaco, sono stati trovati nelle urine tre principali metaboliti della tramazolina.

Eliminazione

La tramazolina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso i reni con un'emivita finale che varia tra le 5 e le 7 ore.

Clorfeniramina maleato

Assorbimento

Clorfeniramina maleato: viene assorbita in maniera relativamente lenta dal tratto gastrointestinale; le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono circa 2,5 - 6 ore dopo la somministrazione per via orale. La biodisponibilità è bassa: sono stati riportati valori compresi fra il 25 e il 50%. Clorfeniramina sembra essere soggetta a considerevole metabolismo di primo passaggio. Circa il 70% della clorfeniramina in circolo si lega alle proteine plasmatiche. La farmacocinetica di clorfeniramina presenta un'ampia variabilità interindividuale; sono state riportate emivite comprese fra 2 e 43 ore.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via orale, il farmaco si distribuisce ampiamente nell'organismo e penetra nel SNC. Tuttavia, uno studio condotto nel ratto ha dimostrato che, dopo somministrazione per via sistemica e nasale, le concentrazioni del farmaco nel liquor erano molto basse e non misurabili.

Biotrasformazione

Clorfeniramina maleato viene ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso demetilazione e deaminazione e ossidativa.

Eliminazione

Il farmaco in forma immodificata e i metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine. L'escrezione è dipendente dal pH urinario e dalla velocità di flusso. Nei pazienti con compromissione renale sono stati osservate emivite del farmaco aumentate.

Popolazione pediatrica

Nei bambini sono stati rilevati un assorbimento più rapido e ampio, una clearance più veloce e un'emivita più breve rispetto agli adulti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla tossicità acuta e cronica, sulla tollerabilità locale e generale del Fexallegra nasale, spray nasale soluzione hanno dimostrato che nei comuni animali di laboratorio esso presenta una tossicità acuta e cronica trascurabile anche per dosi molto superiori a quelle che si potrebbero raggiungere nella pratica clinica.

Specie	Via di somministrazione	Parametro tossicologico	Dose ml/kg	Dose estrapolata all'uomo
Topo (Swiss)	IP	PST	20	1400
		DML	20	1400
		DL50	32,5	2275

	PO	PST	>80	>5600
		DML	>80	>5600
		DL50	>80	>5600
Ratto (Sprague- Dawley)	IP	PST	20	1400
		DML	20	1400
		DL50	33,6	2352

PST= Prima sintomatologia tossica

DML= Dose minima letale

Tramazolina cloridrato

Studi di tossicità per dose singola di tramazolina cloridrato sono stati condotti in topi e ratti. Nei topi, i valori di DL₅₀ erano di 57, 77 e 195 mg/Kg per peso corporeo rispettivamente dopo somministrazione per via intraperitoneale, sottocutanea e orale. In ratti di gruppi di diversa età, i valori di DL₅₀ dopo somministrazione per via intraperitoneale erano rispettivamente di 37.5 (età: 12-24 ore), >67 (età: 30-33 giorni) o 37 mg/kg per peso corporeo (età: 90-100 giorni).

Studi di tossicità per dosi ripetute con via di somministrazione orale sono stati condotti in ratti e scimmie. Uno studio della durata di 12 mesi compiuto in ratti, somministrando dosi fino a 3 mg/kg per peso corporeo al giorno di farmaco (miscelate al cibo) non ha rilevato alcun effetto indesiderato correlato alla tramazolina cloridrato. In uno studio della durata di 6 mesi compiuto in ratti somministrando dosi di 5 mg/kg per peso corporeo al giorno (alimentazione forzata) non sono stati riscontrati effetti indesiderati ad eccezione di una leggera proliferazione del tessuto connettivo interstiziale cardiaco. Dosi fino a 6 mg/kg per peso corporeo al giorno somministrate per 2 anni in scimmie non hanno provocato effetti indesiderati.

Uno studio della durata di 90 giorni in scimmie a cui sono state somministrate per via endonasale dosi maggiori delle massime dosi giornaliere raccomandate nell'uomo, con 8 singole dosi al giorno, non ha mostrato effetti indesiderati.

La somministrazione per 7 giorni di una soluzione di tramazolina cloridrato (60 mg/ml), per 6 volte al giorno nell'occhio del coniglio non ha provocato reazioni avverse ad eccezione della midriasi.

In un test di mutazione inversa batterica, la tramazolina cloridrato non ha provocato mutazioni genetiche. Non sono stati eseguiti altri studi di genotossicità. Uno studio della durata di 2 anni nel ratto con dosi fino a 3 mg/kg per peso corporeo al giorno (miscelate al cibo) non ha indicato un effetto tumorigeno del farmaco.

Studi per valutare gli effetti tossici della tramazolina sulla capacità riproduttiva del ratto e del coniglio, a cui sono state somministrate per via orale dosi fino a 3 mg/kg per peso corporeo al giorno, non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni attribuibili al farmaco.

Nei ratti è stata osservata una ridotta produzione di latte con dosi ≥ 3 mg/kg per peso corporeo al giorno, tuttavia nessun effetto attribuibile al farmaco è stato evidenziato sia sulla fertilità maschile e femminile, sia sullo sviluppo pre- e postnatale.

Clorfeniramina maleato

Il profilo di tossicità di clorfeniramina maleato nel ratto e nel topo comprende eccitazione, tremore muscolare, atassia e crisi convulsive seguite da depressione respiratoria e morte.

Studi di tossicità per dose singola con clorfeniramina maleato sono stati condotti nel ratto, nel topo e nella cavia. Nei ratti i valori di DL₅₀ erano di 89, 182-365 e 118-680 mg/kg rispettivamente dopo somministrazione per via intraperitoneale, sottocutanea e orale. Nei topi, i valori di DL₅₀ erano di 20-39,6, 73-76,7, 104 e 121-162 mg/Kg, rispettivamente dopo somministrazione per via endovenosa, sottocutanea, intraperitoneale e orale. Nelle cavie, i valori di DL₅₀ erano di 101,1 e 186-198 mg/Kg rispettivamente dopo somministrazione per via sottocutanea e orale.

In seguito a somministrazione di clorfeniramina maleato mediante alimentazione forzata ratti Sprague-Dawley femmine per 29 giorni (range di dose 0-25 mg/kg di peso corporeo) o miscelata al cibo a ratti Sprague-Dawley maschi e femmine per tre generazioni successive (dose giornaliera media: 1 mg/kg) non si sono riscontrate alterazioni cliniche, ematologiche o patologiche.

La somministrazione mediante alimentazione forzata a ratti (5 o 10 mg/kg al giorno per 6 settimane) o scimmie (range di dose 0-15 mg/kg per 105 settimane) non ha mostrato effetti correlati al composto.

In studi di tossicità orale e di cancerogenicità della durata di 2 anni, clorfeniramina maleato è stata somministrata con alimentazione forzata a ratti e topi, 5 giorni alla settimana per 103 settimane a

differenti dosi (ratti maschi: 0-30 mg/kg; ratti femmine: 0-60 mg/kg; topi maschi: 0-50 mg/kg; topi femmine: 0-200 mg/kg): non vi è stata alcuna evidenza di cancerogenicità, fatto salvo per iperplasia delle cellule follicolari della tiroide nei topi femmine, ad alto dosaggio.

In uno studio della durata di 13 settimane (range di dose somministrata, ratti: 3,75-60 mg/kg; topi: 12,5-200 mg/kg) e in quello di 2 anni sono state spesso riscontrate iperattività e ipereccitabilità associate alla somministrazione.

Clorfeniramina maleato non è risultata mutagena.

Gli studi di tossicità riproduttiva condotti nei ratti albinici CD, dopo somministrazione orale, hanno dimostrato che clorfeniramina maleato non altera la capacità riproduttiva, la durata della gestazione, il numero degli impianti, l'incremento ponderale intrauterino e la distribuzione per sesso della prole tranne alla dose più alta di 20 mg/kg, con cui si è osservata una riduzione dell'incremento ponderale dei nascituri nella fase di allattamento e della percentuale di sopravvivenza rispetto ai controlli.

La clorfeniramina maleato non ha evidenziato alterazioni dello sviluppo fetale né della capacità di sopravvivenza della prole a 24 ore dal parto, e malformazioni maggiori nei conigli New Zealand White.

Dati preclinici suggeriscono che benzalconio cloruro è in grado di produrre un effetto tossico, concentrazione e tempo dipendente, sulle ciglia vibratili dell'epitelio della mucosa nasale, compresa immobilità irreversibile, e può indurre cambiamenti istopatologici della mucosa nasale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

benzalconio cloruro, sorbitolo liquido, acido citrico, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3. Periodo di validità

30 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in politene da 10 ml con capsula a vite in polipropilene.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A.
Viale L. Bodio, 37/B
20158 Milano (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N.: 027910013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

21.12.1990

RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1.06.2005

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 27/09/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).