

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZerinoActiv 200 mg/30 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di colore bianco contiene 200 mg di ibuprofene e 30 mg di pseudoefedrina cloridrato.

#### Eccipienti con effetti noti:

Contiene 84 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco e di forma rotonda, del diametro di 11 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della congestione nasale/sinusale con cefalea, febbre e dolore associati al raffreddore comune.

ZerinoActiv è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni:

1 compressa (corrispondente a 200 mg di ibuprofene e 30 mg di pseudoefedrina cloridrato) ogni 6 ore, se necessario.

In caso di sintomi più gravi, 2 compresse (corrispondenti a 400 mg di ibuprofene e 60 mg di pseudoefedrina cloridrato) ogni 6 ore, se necessario, fino a una dose massima totale di 6 compresse al giorno (corrispondenti a 1200 mg di ibuprofene e 180 mg di pseudoefedrina cloridrato).

Non si deve superare la dose massima totale di 6 compresse al giorno (corrispondenti a 1200 mg di ibuprofene e 180 mg di pseudoefedrina cloridrato).

Il trattamento non deve protrarsi per più di 5 giorni

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Questa associazione deve essere utilizzata quando sono necessarie sia l'azione decongestionante della pseudoefedrina cloridrato sia quella analgesica e/o antiinfiammatoria dell'ibuprofene. Se un solo sintomo è prevalente (congestione nasale oppure cefalea e/o febbre), è preferibile la terapia con un prodotto monosostanza.

##### *Popolazione pediatrica*

ZerinoActiv è controindicato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 15 anni (vedere paragrafo 4.3).

Se l'uso di questo medicinale è necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di un peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

##### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite, senza masticarle, con un bicchiere abbondante d'acqua, preferibilmente durante i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota all'ibuprofene, alla pseudoefedrina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati al paragrafo 6.1;
- Pazienti di età inferiore a 15 anni;
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Storia di allergia o di asma indotta dall'ibuprofene o da sostanze con attività simile, quali altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o acido acetilsalicilico;
- Storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlate a una precedente terapia con farmaci antiinfiammatori;
- Storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente o in atto (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento);
- Emorragia cerebrovascolare o altri episodi di sanguinamento;
- Disturbi dell'ematopoiesi di origine sconosciuta;
- Grave insufficienza epatocellulare;
- Grave insufficienza renale;
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA);
- Ipertensione grave o scarsamente controllata;
- Storia di ictus o presenza di fattori di rischio di ictus (a causa dell'attività  $\alpha$ -simpaticomimetica della pseudoefedrina cloridrato);
- Grave insufficienza coronarica;
- Rischio di glaucoma ad angolo chiuso;
- Rischio di ritenzione urinaria correlata a patologie uretroprostatiche;
- Storia di infarto del miocardio;
- Storia di crisi convulsive;
- Lupus eritematoso disseminato;
- Uso concomitante di altri vasocostrittori utilizzati come decongestionanti nasali, somministrati per via orale o nasale (per es. fenilpropanolamina, fenilefrina ed efedrina), e di metilfenidato (vedere paragrafo 4.5);
- Uso concomitante di inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO) (iproniazide) (vedere paragrafo 4.5) oppure uso di inibitori delle monoamino-ossidasi nelle ultime due settimane.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve evitare l'uso di ZerinoActiv in associazione con altri FANS contenenti inibitori della cicloossigenasi (COX)-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento, necessarie a ottenere il controllo dei sintomi (vedere i paragrafi sottostanti riguardanti gli "Effetti gastrointestinali" e gli "Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari").

#### ***Avvertenze speciali relative alla pseudoefedrina cloridrato:***

- Ci si deve attenere rigorosamente alla posologia, alla durata massima di trattamento raccomandata (5 giorni) e alle controindicazioni (vedere paragrafo 4.8);
- I pazienti devono essere informati di sospendere il trattamento qualora sviluppino ipertensione, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, nausea o qualsiasi segno neurologico, come l'insorgenza o il peggioramento di una cefalea.

#### ***Gravi reazioni cutanee***

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) possono verificarsi con prodotti contenenti pseudoefedrina. Questa eruzione pustolosa acuta può verificarsi entro i primi 2 giorni di trattamento, con febbre e numerose, piccole pustole, per lo più non follicolari, derivanti da un eritema edematoso molto diffuso e localizzate principalmente sulle pieghe cutanee, sul tronco e sugli arti superiori. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si osservano segni e

sintomi come piressia, eritema o numerose piccole pustole, la somministrazione di ZerinoActiv deve essere interrotta e se necessario devono essere prese misure appropriate.

#### Colite ischemica

Alcuni casi di colite ischemica sono stati riportati con pseudoefedrina. Se si sviluppano dolore addominale improvviso, sanguinamento rettale o altri sintomi di colite ischemica, la pseudoefedrina deve essere sospesa e si deve consultare un medico.

Prima di usare questo prodotto, i pazienti devono consultare il medico in caso di:

- ipertensione, cardiopatia, ipertiroidismo, psicosi o diabete;
- assunzione concomitante di farmaci contro l'emicrania, in particolare vasocostrittori a base di alcaloidi della segale cornuta (a causa dell'attività  $\alpha$ -simpaticomimetica della pseudoefedrina);
- lupus eritematoso sistemico (LES) e patologie miste del tessuto connettivo: rischio maggiore di sviluppare meningite asettica (vedere paragrafo 4.8);
- sintomi neurologici quali crisi convulsive, allucinazioni, disturbi del comportamento, agitazione e insonnia. Questi sono stati descritti in seguito alla somministrazione di vasocostrittori per via sistemica, soprattutto nel corso di episodi febbrili o in caso di sovradosaggio. Tali sintomi sono stati segnalati più comunemente nella popolazione pediatrica.

Di conseguenza, è opportuno:

- evitare la somministrazione di ZerinoActiv in associazione con farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena, quali derivati terpenici, clobutinolo, sostanze atropino-simili e anestetici locali, oppure in presenza di una storia di crisi convulsive;
- attenersi rigorosamente, in tutti i casi, alla posologia raccomandata e informare i pazienti circa i rischi di sovradosaggio qualora ZerinoActiv venga assunto in concomitanza con altri farmaci contenenti vasocostrittori.

I pazienti con patologie uretroprostatiche sono maggiormente soggetti allo sviluppo di sintomi quali disuria e ritenzione urinaria.

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC).

#### **Precauzioni di impiego relative alla pseudoefedrina cloridrato:**

- Nei pazienti che devono essere sottoposti a un intervento chirurgico programmato in cui si prevede di utilizzare anestetici volatili alogenati, è preferibile sospendere il trattamento con ZerinoActiv diversi giorni prima dell'intervento, in considerazione del rischio di ipertensione acuta (vedere paragrafo 4.5).
- Gli atleti devono essere informati che il trattamento con pseudoefedrina cloridrato può comportare positività ai test antidoping.

#### Interferenza con i test sierologici

La pseudoefedrina può potenzialmente ridurre la captazione di iobengvano i-131 nei tumori neuroendocrini, interferendo così con la scintigrafia.

#### **Avvertenze speciali relative all'ibuprofene:**

Per i pazienti che presentano asma associato a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni allergiche durante l'assunzione di acido acetilsalicilico e/o di FANS. La somministrazione di ZerinoActiv può far precipitare un attacco d'asma acuto, in particolare in alcuni pazienti allergici all'acido acetilsalicilico o a un FANS (vedere paragrafo 4.3).

#### Effetti gastrointestinali

Emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, talvolta fatali, sono stati segnalati, in qualsiasi fase del trattamento, con l'utilizzo di tutti i FANS, con o senza sintomi prodromici o una storia pregressa di eventi gastrointestinali.

Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, talvolta fatali, aumenta quanto più alte sono le dosi di FANS, nei pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e nei pazienti di età superiore a 60 anni. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. Una terapia concomitante con agenti protettori (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti e anche per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere di seguito e paragrafo 4.5). I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, possono presentare sintomi addominali insoliti (soprattutto emorragia gastrointestinale) nelle fasi iniziali del trattamento.

Si deve usare particolare cautela nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, quali i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come il warfarin, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con ZerinoActiv deve essere immediatamente sospeso se si manifesta sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale.

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) in quanto le loro condizioni possono peggiorare (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per es.  $\leq$  1200 mg al giorno) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg al giorno).

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg al giorno) di ibuprofene.

Si richiede cautela nei pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché in associazione alla terapia con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema; in tali circostanze si deve consultare il medico e/o il farmacista prima di iniziare il trattamento.

#### Reazioni cutanee

Molto raramente sono state segnalate, in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8), gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. I pazienti sono a maggior rischio per queste reazioni nelle prime fasi della terapia; infatti, nella maggior parte dei casi, la reazione insorge nel primo mese di trattamento. La somministrazione di ZerinoActiv deve essere sospesa alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### ***Precauzioni di impiego relative all'ibuprofene:***

- Anziani: la farmacocinetica dell'ibuprofene non viene modificata dall'età, non sono necessari aggiustamenti posologici negli anziani. Tuttavia, i soggetti anziani devono essere attentamente monitorati, poiché sono più sensibili agli effetti indesiderati correlati ai FANS, in particolare emorragia e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali.

- Occorre cautela e un monitoraggio particolare quando l'ibuprofene viene somministrato a pazienti con storia di patologia gastrointestinale, come per esempio ulcera peptica, ernia iatale o emorragia gastrointestinale.
- Nelle fasi iniziali del trattamento, è necessario un attento monitoraggio della diuresi e della funzione renale nei pazienti con insufficienza cardiaca, nei pazienti con compromissione cronica della funzione renale o epatica, nei pazienti che assumono diuretici, nei pazienti ipovolemici in conseguenza di un intervento di chirurgia maggiore e soprattutto nei pazienti anziani.
- In adolescenti disidratati vi è il rischio di danno renale.
- Se si verificano disturbi visivi nel corso del trattamento, si deve effettuare una visita oftalmologica completa.

Se i sintomi persistono o peggiorano, il paziente deve essere avvisato di consultare un medico.

Questo prodotto contiene 504 mg di lattosio monoidrato in caso di assunzione della dose massima giornaliera raccomandata. I pazienti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, per es. galattosemia, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Associazione di pseudoefedrina con:

##### Possibili reazioni

IMAO non selettivi (iproniazide):

ipertensione parossistica e ipertermia, che possono essere fatali. A causa della lunga durata di azione degli IMAO, tale interazione può verificarsi fino a 15 giorni dopo la sospensione dell'IMAO.

Altri simpaticomimetici o vasocostrittori ad azione indiretta somministrati per via orale o nasale, farmaci  $\alpha$ -simpaticomimetici, fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, metilfenidato:

rischio di vasocostrizione e/o di crisi ipertensive.

Inibitori reversibili delle monoamino-ossidasi A (RIMA), linezolid, alcaloidi dopaminergici della segale cornuta, alcaloidi vasocostrittori della segale cornuta:

rischio di vasocostrizione e/o di crisi ipertensive.

Anestetici volatili alogenati:

ipertensione acuta perioperatoria. In caso di intervento chirurgico programmato, sospendere il trattamento con ZerinoActiv diversi giorni prima.

Guanetidina, reserpina e metildopa:

l'effetto della pseudoefedrina può risultare attenuato.

Antidepressivi triciclici:

l'effetto della pseudoefedrina può risultare attenuato o potenziato.

Digitale, chinidina o antidepressivi triciclici:

Aumento della frequenza di aritmie.

Beta-bloccanti:

Riduzione degli effetti antipertensivi dei beta-bloccanti

##### Uso concomitante di ibuprofene con:

##### Possibili reazioni

Altri FANS, compresi i salicilati:	la somministrazione concomitante di diversi FANS può aumentare il rischio di emorragia e ulcere gastrointestinali a causa di un effetto sinergico. Pertanto l'uso concomitante dell'ibuprofene con altri FANS deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).
Digossina:	l'uso concomitante di ZerinoActiv con farmaci contenenti digossina può aumentare i livelli sierici di questi ultimi. Di solito, se utilizzati correttamente (per un massimo di 5 giorni), non è necessario controllare i livelli sierici di digossina.
Corticosteroidi:	i corticosteroidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse, in particolare del tratto gastrointestinale (sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.3).
Agenti antiaggreganti piastrinici:	aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
Acido acetilsalicilico (a bassa dose):	la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.  Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
Anticoagulanti (per es. warfarin, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, iloprost):	i FANS come l'ibuprofene possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4).
Fenitoina:	l'uso concomitante di ZerinoActiv con farmaci contenenti fenitoina può aumentare i livelli sierici di questi ultimi. Di solito, se utilizzati correttamente (per un massimo di 5 giorni), non è necessario controllare i livelli sierici di fenitoina.
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI):	aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
Litio:	l'uso concomitante di ZerinoActiv con farmaci contenenti litio può aumentare i livelli sierici di questi ultimi. Di solito, se utilizzati correttamente

(per un massimo di 5 giorni), non è necessario controllare i livelli sierici di litio.

Probenecid e sulfinpirazone:

i farmaci contenenti probenecid o sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.

Diuretici, ACE inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II:

i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante o degli antagonisti dell'angiotensina II insieme ad agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore peggioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Pertanto, queste associazioni devono essere somministrate con cautela soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione un monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e successivamente su base periodica.

Diuretici risparmiatori di potassio:

la concomitante assunzione di ZerinoActiv e diuretici risparmiatori di potassio può portare ad iperkaliemia (si raccomanda un controllo del livello sierico di potassio).

Metotrexato:

ZerinoActiv somministrato nelle 24 ore precedenti o successive all'assunzione di metotrexato può aumentarne le concentrazioni e quindi la tossicità.

Ciclosporine:

il rischio di danno renale indotto dalle ciclosporine è aumentato dall'uso concomitante di alcuni farmaci antiinfiammatori non steroidei. Non si può escludere tale effetto in caso di assunzione contemporanea di ciclosporine e ibuprofene.

Tacrolimus:

il rischio di nefrotossicità aumenta in caso di somministrazione concomitante di ibuprofene e tacrolimus.

Zidovudina:

in caso di somministrazione concomitante di ibuprofene e zidovudina, vi sono prove di un aumento del rischio di ematriti e di ematomi negli emofilici HIV positivi.

Sulfaniluree:

ricerche cliniche hanno mostrato che esistono interazioni tra farmaci antiinfiammatori non steroidei e farmaci antidiabetici (sulfaniluree). Sebbene finora non siano state descritte

interazioni tra ibuprofene e sulfaniluree, in caso di uso concomitante di questi due farmaci si consiglia, a titolo precauzionale, di controllare la glicemia.

Antibiotici chinolonici:

Studi condotti sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate all'impiego di antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinolonici possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

Eparina, *Ginkgo biloba*:

aumento del rischio di sanguinamento.

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

##### Gravidanza

*Pseudoefedrina cloridrato*:

Sebbene non siano disponibili studi di tossicità riproduttiva, di fertilità e di sviluppo postnatale condotti con la pseudoefedrina cloridrato e sebbene la pseudoefedrina cloridrato sia diffusamente utilizzata da molti anni senza apparenti effetti deleteri, potrebbe esservi un aumento del rischio riguardante l'uso della pseudoefedrina cloridrato nelle prime fasi della gravidanza, a causa dei suoi effetti vasocostrittori.

*Ibuprofene*:

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene è controindicato in quanto vi è il rischio di chiusura prematura del dotto arterioso fetale con possibile ipertensione polmonare persistente. L'ibuprofene può ritardare l'inizio del travaglio e aumentarne la durata, con un aumento della tendenza al sanguinamento sia nella madre che nel bambino.

In conclusione, l'uso di ZerinoActiv è controindicato durante la gravidanza e sconsigliato nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzino un metodo contraccettivo.

##### Allattamento

La pseudoefedrina cloridrato passa nel latte materno.

L'ibuprofene e i suoi metaboliti sono escreti in bassissime concentrazioni nel latte materno umano ed è improbabile che abbiano effetti avversi sui lattanti.

In considerazione dei potenziali effetti cardiovascolari e neurologici dei vasocostrittori, l'uso di ZerinoActiv è controindicato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Esistono evidenze limitate del fatto che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/la sintesi delle prostaglandine possano compromettere la fertilità femminile agendo sull'ovulazione. Una volta concluso il trattamento, l'effetto è reversibile.

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

ZerinoActiv altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibilità che si verifichino capogiri o disturbi visivi, effetti collaterali correlati all'uso di ibuprofene.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi relativi all'ibuprofene più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. In generale, il rischio di sviluppo di eventi avversi (in particolare il rischio di sviluppo di gravi

complicanze gastrointestinali) aumenta all'aumentare della dose e della durata dell'assunzione del trattamento.

In seguito al trattamento con l'ibuprofene sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, che possono comprendere:

- (a) Reazioni allergiche aspecifiche e anafilassi;
- (b) Reattività delle vie respiratorie, che comprende asma, asma aggravato, broncospasmo o dispnea;
- (c) Varie patologie della cute, fra cui eruzioni di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatosi esfoliative e bollose (fra cui necrosi epidermica ed eritema multiforme).

Nei pazienti con disturbi autoimmuni in atto (quali lupus eritematoso sistemico, patologie miste del tessuto connettivo), durante il trattamento con l'ibuprofene, sono stati osservati casi isolati di sintomi di meningite asettica, quali rigidità della nuca, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento.

In associazione al trattamento con FANS sono stati segnalati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco di eventi avversi riportato qui di seguito si riferisce agli eventi manifestatisi con ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato alle dosi contenute nei farmaci da banco, per un uso di breve durata. Nel trattamento di affezioni croniche, nel corso di un trattamento di lunga durata, possono verificarsi ulteriori effetti avversi.

I pazienti devono essere informati di interrompere immediatamente l'assunzione di ZerinoActiv 200 mg/30 mg compresse rivestite con film e di consultare il medico se si verifica una grave reazione avversa al farmaco.

Le reazioni avverse considerate, almeno possibilmente, correlate al trattamento sono elencate qui di seguito per classificazione sistemica organica e frequenza.

Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Ibuprofene	Molto raro	Peggioramento delle infiammazioni di natura infettiva (per es. sviluppo di fascite necrotizzante). Meningite asettica (rigidità della nuca, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento) nei pazienti con malattie autoimmuni in atto (LES, malattia mista del tessuto connettivo).
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Ibuprofene	Molto raro	Disturbi dell'ematopoiesi (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi).
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ibuprofene	Non comune	Reazioni di ipersensibilità con orticaria, prurito e attacchi d'asma (con calo della pressione arteriosa).

	Ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato	Molto raro	Gravi reazioni generalizzate di ipersensibilità, i cui segni possono essere edema facciale, angioedema, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa, shock anafilattico.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Ibuprofene	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione.
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Agitazione, allucinazioni, ansia, anomalie del comportamento, insonnia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Ibuprofene	Non comune	Disturbi del sistema nervoso centrale, quali cefalea, capogiri, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Ictus emorragico, ictus ischemico, convulsioni, cefalea.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Ibuprofene	Non comune	Disturbi visivi.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Ibuprofene	Raro	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Ibuprofene	Molto raro	Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio.
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Palpitazioni, tachicardia, dolore al petto, aritmia.
<b>Patologie vascolari</b>	Ibuprofene	Molto raro	Ipertensione arteriosa.
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Ipertensione.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Ibuprofene	Comune	Dispepsia, dolori addominali, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, costipazione, lievi perdite di sangue a livello gastrointestinale che in casi rari comportano anemia.
	Ibuprofene	Non comune	Ulcera gastrica con emorragia e/o perforazione, gastrite, stomatite ulcerativa, peggioramento della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).
	Ibuprofene	Molto raro	Esofagite, pancreatite, formazione di stenosi intestinali diaframmatiche.

	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Secchezza della bocca, sete, nausea, vomito, colite ischemica.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ibuprofene	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, specialmente in caso di terapia prolungata, insufficienza epatica, epatite acuta.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Ibuprofene	Non comune	Varie eruzioni cutanee.
	Ibuprofene	Molto raro	Esantemi bollosi come sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alopecia, gravi infezioni cutanee, complicanze a carico dei tessuti molli in corso di infezione da varicella.
	Ibuprofene	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), reazione di fotosensibilità
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Gravi reazioni cutanee, inclusa pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eruzione cutanea, orticaria, prurito, iperidrosi.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Ibuprofene	Raro	Danni al tessuto renale (necrosi papillare) ed elevate concentrazioni di acido urico nel sangue.
	Ibuprofene	Molto raro	Formazione di edema (soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale), sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Difficoltà di minzione.

#### 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

Gli effetti clinici del sovradosaggio sono dovuti più probabilmente alla presenza in questo prodotto della pseudoefedrina cloridrato, piuttosto che dell'ibuprofene. Gli effetti non si correlano bene con la dose assunta a causa della diversa sensibilità interindividuale alle proprietà simpaticomimetiche.

*Sintomi dovuti all'effetto simpaticomimetico:*

Depressione del SNC: per es. sedazione, apnea, cianosi, coma.

Stimolazione del SNC (più probabile nei bambini): per es. insonnia, allucinazioni, convulsioni, tremore.

Oltre ai sintomi già citati come effetti indesiderati, possono manifestarsi i seguenti sintomi: crisi ipertensive, aritmie cardiache, debolezza e tensione muscolare, euforia, eccitazione, sete, dolore al petto, capogiri, tinnito, atassia, offuscamento della vista, ipotensione.

*Sintomi correlati all'ibuprofene (che vanno ad aggiungersi ai sintomi gastrointestinali e neurologici già citati come effetti indesiderati):*

Sonnolenza, nistagmo, tinnito, ipotensione, perdita di coscienza.

In casi di avvelenamento grave è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

*Misure terapeutiche:*

Non è disponibile un antidoto specifico.

Se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione, si raccomanda la somministrazione di carbone attivo. Nei casi gravi, si può prendere in considerazione anche il ricorso alla lavanda gastrica.

È necessario controllare gli elettroliti ed eseguire un ECG. In caso di instabilità cardiovascolare e/o squilibrio elettrolitico sintomatico, si deve iniziare un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altre associazioni di preparati per le malattie da raffreddamento.

Codice ATC: R05X

#### Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

La pseudoefedrina cloridrato è un simpaticomimetico che, somministrato per via sistemica, agisce come decongestionante nasale.

L'ibuprofene è un antiinfiammatorio non steroideo (FANS) appartenente alla classe dei farmaci derivati dell'acido propionico. Si tratta di un derivato dell'acido arilcarbossilico che presenta proprietà analgesiche, antipiretiche e antiinfiammatorie, nonché un effetto inibitorio di breve durata sulla funzione piastrinica. Tutte queste proprietà sono legate alla sua capacità di inibizione della sintesi delle prostaglandine.

ZerinoActiv è un'associazione tra un vasocostrittore (pseudoefedrina cloridrato) e una dose analgesica, antipiretica ed antiinfiammatoria di un FANS (ibuprofene).

#### Efficacia clinica e sicurezza

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene, può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo

dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### ***Ibuprofene:***

#### Assorbimento:

In seguito a somministrazione orale, le massime concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte entro 90 minuti. Dopo la somministrazione di una dose singola, le massime concentrazioni plasmatiche negli adulti sani sono proporzionali alla dose somministrata (la  $C_{max}$  è di  $17 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  per una dose di 200 mg e di  $30,3 \pm 4,7$   $\mu\text{g/ml}$  per una dose di 400 mg). L'assorbimento dell'ibuprofene è ritardato dall'assunzione di cibo.

#### Distribuzione:

L'ibuprofene non è associato a fenomeni di accumulo. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 99%.

Fra 2 e 8 h dopo la somministrazione, nel liquido sinoviale si riscontrano livelli stabili di ibuprofene; la  $C_{max}$  nel liquido sinoviale è pari a circa un terzo della  $C_{max}$  osservata nel plasma.

In seguito alla somministrazione di 400 mg ogni 6 h, la quantità di ibuprofene rilevata nel latte di donne in allattamento è inferiore a 1 mg/24 h.

#### Metabolismo:

L'ibuprofene non è un induttore enzimatico. Circa il 90% della dose viene metabolizzato a metaboliti inattivi.

#### Eliminazione:

L'ibuprofene viene eliminato principalmente nelle urine, il 10% in forma immodificata e il 90% sotto forma di metaboliti inattivi, che si formano perlopiù mediante glucuronidazione. L'eliminazione è completa nel giro di 24 h.

L'emivita di eliminazione è di circa 2 h.

Età, compromissione renale e compromissione epatica non influiscono in misura rilevante sui parametri farmacocinetici e le variazioni osservate non sono sufficienti a giustificare eventuali aggiustamenti posologici.

#### Linearità/non-linearità:

A dosi terapeutiche, la farmacocinetica dell'ibuprofene è lineare.

### ***Pseudoefedrina cloridrato:***

#### Eliminazione:

In seguito a somministrazione per via orale, la pseudoefedrina cloridrato viene escreta in larga misura in forma immodificata (70-90%) nelle urine.

L'emivita di eliminazione dipende dal pH delle urine. L'alcalinizzazione urinaria determina un aumento del riassorbimento tubulare e quindi un aumento dell'emivita di eliminazione.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità disponibili per l'associazione di ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato sono limitati.

In base alla diversità dei meccanismi di azione dell'ibuprofene (antiinfiammatorio non steroideo) e della pseudoefedrina cloridrato (simpaticomimetico), nelle prove di tossicità non cliniche effettuate dopo la somministrazione di una dose eccessiva si è osservato un profilo di tossicità componente-specifico correlato all'attività farmacodinamica dei singoli componenti (dati ottenuti con la pseudoefedrina nell'uomo). Di conseguenza, sono stati individuati organi bersaglio diversi, per es. lesioni gastrointestinali per l'ibuprofene ed effetti emodinamici e a carico del SNC per la pseudoefedrina cloridrato. La somministrazione concomitante di ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato non ha comportato interazioni clinicamente significative. Pertanto, per l'associazione a dose fissa (FDC) di ibuprofene/pseudoefedrina cloridrato (200 mg/30 mg), non si prevedono a dosi

equipotenti effetti additivi, sinergici e di potenziamento negli animali e nell'uomo. Ciò è inoltre suffragato dall'assenza di vie metaboliche competitive. Non vi sono prove scientifiche che i margini di sicurezza relativi ai singoli farmaci siano diversi quando questi vengono somministrati in associazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Alcool polivinilico  
Titanio biossido E 171  
Macrogol/PEG 3350  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale. Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

1

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

Blister in PVC/PVDC/lamina di alluminio.  
Confezioni: 10, 20.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.  
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

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

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

Confezione da 10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al – 041218013  
Confezione da 20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al – 041218025

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

10.06.2013

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