

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOBREPIN TOSSE INFLUENZA RAFFREDDORE 650 mg/ 20 mg/ 4 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni bustina contiene:

- Paracetamolo 650 mg
- Clorfenamina maleato 4 mg (equivalente a 2,80 mg di clorfenamina)
- Destrometorfano bromidrato 20 mg

Eccipiente/i con effetti noti

Ogni bustina contiene: 4,4 g di saccarosio, 0,003 mg di giallo arancio S (E-110) e 23,6 mg di socio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato giallo, al gusto di limone, per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi dell'influenza e del raffreddore comune, accompagnati da dolore da lieve a moderato, febbre, tosse secca (tosse irritativa, tosse nervosa) e congestione nasale negli adulti e negli adolescenti a partire dai 14 anni di età.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti dai 14 anni: una bustina (contenente 650 mg di paracetamolo) ogni 6 - 8 ore (3 o 4 volte al giorno), a seconda delle necessità. Si raccomanda di assumere una dose prima di andare a dormire. Non assumere più di 4 bustine al giorno (pari a 2,6 g di paracetamolo). (Consultare il paragrafo 4.4).

Se il paziente peggiora o i sintomi persistono dopo 5 giorni di trattamento negli adulti o 3 giorni di trattamento negli adolescenti o se la febbre persiste per oltre 3 giorni, valutare la situazione clinica.

Popolazione pediatrica: I bambini al di sotto dei 14 anni di età non possono assumere questo farmaco, in ragione del dosaggio delle sostanze attive contenute.

Pazienti con insufficienza epatica: In caso di insufficienza epatica, non assumere più di 3

bustine al giorno (2 g di paracetamolo). L'intervallo minimo tra le dosi deve essere di otto ore.

Pazienti con insufficienza renale: In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta, a seconda del livello di filtrazione glomerulare, sulla base della seguente tabella:

<i>Filtrazione glomerulare</i>	<i>Dosaggio</i>
10-50 ml/min	500 mg ogni 6 ore
<10 ml/min	500 mg ogni 8 ore

Modo di somministrazione

Uso orale.

Versare il contenuto di una bustina in un bicchiere e aggiungere mezzo bicchiere d'acqua circa. Mescolare sino a quando i granuli non si saranno disciolti. È possibile aggiungere zucchero o miele, a seconda delle preferenze. Se il medicinale viene assunto di sera, è consigliabile prenderlo prima di andare a dormire.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tosse asmatica.
- Tosse produttiva.
- Insufficienza respiratoria.
- Insufficienza renale o epatica grave.
- Terapia concomitante o nelle due settimane precedenti, con uno dei seguenti medicinali:
 - Antidepressivi inibitori della monoammina ossidasi (IMAO): l'utilizzo concomitante di destrometorfano e IMAO comporta il rischio di sindrome serotoninergica. L'assunzione concomitante di questi medicinali può causare un aumento della pressione del sangue e crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.5).
 - Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI)
 - Bupropione
 - Linezolid
 - Procarbazina
 - Selegilina
- Bambini al di sotto dei 14 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non eccedere la dose giornaliera raccomandata

Relative al paracetamolo

Si raccomanda di valutare il quadro clinico:

- Nei pazienti con malattia epatica (con o senza insufficienza epatica) o epatite vitale, poiché il rischio di epatotossicità è aumentato (vedere paragrafo 5.2)
- Nei pazienti con anemia, cardiopatia o malattie polmonari e disfunzione renale (nell'ultimo caso, l'utilizzo occasionale è accettabile, ma l'assunzione prolungata di dosi elevate può aumentare il rischio di eventi avversi a carico dei reni)
- Nei pazienti asmatici, sensibili all'acido acetilsalicilico, poiché sono state riportate

reazioni broncospastiche con il paracetamolo (reazione incrociata) in questi pazienti, anche se tali effetti si sono verificati solo nel 5% dei pazienti testati.

L'assunzione di farmaci contenenti paracetamolo da parte di pazienti che consumano regolarmente bevande alcoliche (tre o più bevande alcoliche, come birra, vino o liquori, al giorno) potrebbe causare danni al fegato. Gli alcolisti cronici devono consultare un medico prima di assumere paracetamolo, altri analgesici o altri antipiretici.

Gli alcolisti cronici non devono assumere più di 2g/giorno di paracetamolo.

Evitare l'assunzione di questo medicinale contemporaneamente ad altri farmaci contenenti paracetamolo. Ove si assumessero altri farmaci contenenti paracetamolo, non si deve eccedere la dose massima di paracetamolo di 3 g al giorno, considerando il contenuto in paracetamolo di tutte le medicine utilizzate.

Gli effetti tossici associati al paracetamolo possono manifestarsi a seguito di un singolo sovradosaggio o a seguito di più assunzioni di dosi eccessive di paracetamolo.

In casi molto rari, sono stati riportati casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrosi epidermica tossica (TEN) in associazione con l'assunzione di paracetamolo. I pazienti dovrebbero essere messi al corrente dei sintomi di gravi reazioni cutanee ed il trattamento deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea o ipersensibilità.

L'assunzione di una dose superiore a quella raccomandata (sovradosaggio) può causare danni al fegato. Un consulto medico immediato è fondamentale sia negli adulti che nei bambini, anche se non si nota alcun segno o sintomo.

Relative a clorfenamina maleato

Occorre usare cautela nei pazienti affetti da ipertensione, glaucoma, ostruzione del collo vescicale, ipertiroidismo e iperplasia prostatica con formazione di urina residua.

Si raccomanda di valutare la situazione clinica prima di somministrare questo medicinale ai pazienti affetti da malattie respiratorie croniche come enfisema, bronchite cronica, asma bronchiale o tosse accompagnata da secrezioni eccessive.

Si raccomanda di valutare il quadro clinico prima di somministrare questo medicinale ai pazienti allergici ad altri antistaminici, poiché potrebbe verificarsi sensibilità incrociata.

Questo medicinale può causare sonnolenza.

Nei bambini e negli anziani trattati con antistaminici può verificarsi una reazione paradossa caratterizzata da ipereccitabilità.

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti anticolinergici degli antistaminici, come vertigini, sedazione, confusione, ipotensione, bocca secca.

I pazienti che assumono questo medicinale dovrebbero evitare il consumo concomitante di bevande alcoliche.

Consulti un medico o un farmacista prima di assumere sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5).

La clorfenamina può esacerbare gli effetti sedativi delle sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale, come alcol, sedativi e tranquillanti.

Relative al destrometorfano

Nei pazienti con malattia epatica, il metabolismo del destrometorfano potrebbe essere alterato e ciò deve essere preso in considerazione quando si stabilisce il dosaggio per questi

pazienti.

Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6. L'attività di questo enzima è geneticamente determinata. Circa il 10% della popolazione generale metabolizza lentamente CYP2D6. I metabolizzatori lenti e i pazienti che assumono inibitori di CYP2D6 allo stesso tempo possono manifestare effetti aumentati o prolungati del destrometorfano. Di conseguenza, deve essere usata cautela nei pazienti con metabolismo lento di CYP2D6 o che assumono inibitori di CYP2D6 (vedere anche il paragrafo 4.5).

Non somministrare a pazienti sedati, debilitati o allettati.

Si raccomanda ai pazienti con problemi respiratori cronici, come enfisema, bronchite cronica, asma bronchiale o una condizione che causa tosse accompagnata da secrezioni eccessive, glaucoma o difficoltà urinarie causate da iperplasia prostatica, di consultare un medico prima di assumere questo prodotto.

L'assunzione di destrometorfano può essere associata al rilascio di istamine e, di conseguenza, deve essere evitata nei pazienti affetti da dermatite atopica.

Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Usare cautela soprattutto negli adolescenti e nei giovani, come anche nei pazienti con precedenti di abuso di droghe o sostanze psicoattive.

Sindrome serotoninica

Sono stati riportati effetti serotoninici, tra cui lo sviluppo di una sindrome da serotonina potenzialmente letale, a fronte dell'assunzione concomitante di destrometorfano e agenti serotoninici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI), farmaci che pregiudicano il metabolismo della serotonina (inclusi gli inibitori delle monoamine ossidasi (MAO)) e gli inibitori di CYP2D6. La sindrome da serotonina può causare alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. Se si sospetta la presenza di sindrome da serotonina, interrompere l'assunzione di SOBREPIN TOSSE INFLUENZA RAFFREDDORE.

Avvertenze sugli eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrali-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 4,4 g di saccarosio per dose; questo aspetto deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito.

Questo medicinale può causare reazioni allergiche poiché contiene giallo arancio S (E110).

Questo medicinale contiene 26,3 mg di sodio equivalente all'1,18% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni dovute al paracetamolo

Il paracetamolo viene metabolizzato in larga parte nel fegato e quindi può interagire con altri farmaci che usano le stesse vie metaboliche o che agiscono inibendo o inducendo tali vie. Alcuni dei suoi metaboliti sono epatotossici e, di conseguenza, la somministrazione concomitante di potenti induttori enzimatici (rifampicina, alcuni anticonvulsivi, ecc.) può causare reazioni di epatotossicità, soprattutto a fronte dell'assunzione di elevate dosi di paracetamolo.

Interazioni potenzialmente rischiose includono:

- Anticoagulanti orali (acenocumarolo, warfarin): possibile potenziamento dell'effetto anticoagulante dovuto all'inibizione della sintesi epatica dei fattori di coagulazione. Tuttavia, alla luce dell'apparentemente bassa rilevanza clinica di questa interazione nella maggior parte dei pazienti, si considerano terapie analgesiche alternative a base di salicilati ove sia disponibile una terapia anticoagulante. In ogni caso, la dose e la durata del trattamento devono essere quanto più basse possibili e accompagnate da regolare monitoraggio INR. Ai pazienti deve essere spiegato di consultare un medico o un farmacista prima dell'uso, se assumono un anticoagulante come warfarin o altro derivato della cumarina.
- Alcol etilico: potenziamento della tossicità del paracetamolo, tramite possibile induzione della produzione epatica di sottoprodotti epatotossici del paracetamolo.
- Anticonvulsivi (fenitoina, fenobarbitale, metilfenobarbitale, primidone): diminuita biodisponibilità di paracetamolo e esacerbazione dell'epatotossicità a fronte di sovradosaggio, causata dall'induzione del metabolismo epatico.
- Diuretici dell'ansa: possibile riduzione degli effetti dei diuretici, poiché il paracetamolo potrebbe ridurre l'escrezione renale delle prostaglandine e l'attività reninica plasmatica.
- Isoniazide: ridotta clearance del paracetamolo, con possibile potenziamento della sua azione e/o tossicità, a causa dell'inibizione del suo metabolismo epatico.
- Lamotrigina: ridotta biodisponibilità di lamotrigina, con possibile riduzione del suo effetto, a causa della possibile induzione del suo metabolismo epatico.
- Metoclopramide e domperidone: aumento dell'assorbimento di paracetamolo nell'intestino tenue, a causa dell'effetto di questi farmaci sullo svuotamento gastrico.
- Probenecid: Aumento dell'emivita plasmatica del paracetamolo tramite la riduzione della degradazione e dell'escrezione urinaria dei suoi metaboliti.
- Propranololo: aumento dei livelli plasmatici di paracetamolo, a causa della possibile inibizione del suo metabolismo epatico.
- Resine scambiatrici di ioni (colestiramina): ridotto assorbimento del paracetamolo, con possibile inibizione dei suoi effetti, a causa della fissazione del paracetamolo nell'intestino.

Interazioni dovute alla clorfenamina maleato

- Alcolici o droghe che deprimono il sistema nervoso centrale: l'effetto depressivo di tali sostanze o gli effetti antistaminici della clorfenamina potrebbero essere potenziati e causare sintomi di sovradosaggio.
- Inibitori delle monoamine ossidasi (IMAO), incluso furazolidone (antibatterico) e procarbazine (anticancro): si sconsiglia l'assunzione concomitante poiché potrebbero prolungare e intensificare gli effetti anticolinergici e depressivi del sistema nervoso centrale degli antistaminici.
- Antidepressivi triciclici o maprotiline (antidepressivi tetraciclici) o altri medicinali ad azione anticolinergica: gli effetti anticolinergici di questi medicinali o antistaminici come la clorfenamina potrebbero essere potenziati. In caso di problemi gastrointestinali, ai pazienti deve essere raccomandato di consultare in medico il prima possibile, poiché potrebbe verificarsi ileo paralitico (vedere paragrafo 4.4).
- Farmaci ototossici: Sintomi di ototossicità come tinnito, giramenti di testa e vertigini

potrebbero essere mascherati.

- Medicinali fotosensibilizzanti: possono verificarsi effetti fotosensibilizzanti aggiuntivi.

Interazioni dovute al destrometorfano:

- NSAID inibitori di COX-2 (Coxib). Gli studi farmacocinetici hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano possono aumentare se il farmaco viene somministrato in concomitanza con celecoxib, parecoxib o valdecoxib, a causa dell'inibizione del metabolismo epatico del destrometorfano.
- Antiaritmici (amiodarone o chinidina). Si può verificare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e si potrebbero raggiungere livelli tossici. Potrebbe essere necessario adeguare il dosaggio.
- Inibitori di CYP2D6: Il destrometorfano è metabolizzato da CYP2D6 ed ha un elevato metabolismo di primo passaggio. L'utilizzo concomitante di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 può aumentare le concentrazioni di destrometorfano nel corpo, fino a livelli molte volte superiori al normale. Questo aumenta i rischi che il paziente manifesti gli effetti tossici del destrometorfano (agitazione, confusione, tremore, insonnia, diarrea e depressione respiratoria), come anche sindrome serotonergica. Fluoxetina, paroxetina, chinidina e terbinafina sono potenti inibitori dell'enzima CYP2D6.

Le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano aumentano fino a 20 volte con l'assunzione concomitante di chinidina, il che esacerba gli effetti avversi del farmaco sul sistema nervoso centrale.

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

Ove sia necessario l'uso concomitante di inibitori di CYP2D6 e destrometorfano, il paziente deve essere monitorato e potrebbe essere necessario ridurre la dose di destrometorfano.

- Antidepressivi inibitori della monoammina ossidasi (IMAO), come moclobemide e tranilcipromina; inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI), come fluoxetina e paroxetina; serotonergici come bupropione e altri inibitori della monoammina ossidasi (IMAO), come procarbazine, selegilina e il linezolid antimicotico e antibatterico: si sono verificate reazioni avverse gravi, caratterizzate da sindrome serotonergica con eccitazione, sudore, rigidità e ipertensione. Ciò potrebbe essere causato dall'inibizione del metabolismo epatico del destrometorfano. Di conseguenza, si raccomanda di evitare l'associazione con tali farmaci e di non somministrare il destrometorfano fino a quando non sono trascorsi almeno 14 dosi dal trattamento con i medicinali sopra descritti.
- Farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, inclusi psicotropici, antistaminici o medicinali per il Morbo di Parkinson: possibile potenziamento degli effetti di depressione del sistema nervoso centrale.
- Espettoranti e mucolitici. L'inibizione del riflesso della tosse potrebbe causare ostruzione polmonare in caso di aumento del volume o della fluidità delle secrezioni bronchiali.
- Aloperidolo: dal momento che inibisce l'isoenzima CYP2D6, può aumentare i livelli plasmatici di destrometorfano, causando una possibile esacerbazione dei suoi effetti avversi.

- Il consumo di alcol durante il trattamento con destrometorfano può aumentare l'incidenza di eventi avversi; di conseguenza, si raccomanda di non consumare bevande alcoliche durante il trattamento.
- Non somministrare insieme a succo di pompelmo o arancia amara, poiché queste bevande potrebbero determinare un aumento dei livelli plasmatici di destrometorfano inibendo il citocromo P-450 (CYP2D6 e CYP3 A4).

Interazioni con analisi cliniche

- Il paracetamolo può alterare i risultati delle seguenti analisi cliniche:
 - Sangue: aumento (biologico) di transaminasi (ALT e AST), fosfatasi alcalina, ammoniaca, bilirubina, creatinina, lattica deidrogenasi (LDH) e urea; aumento (interferenza analitica) di glucosio, teofillina e acido urico. Aumento del tempo di protrombina (nei pazienti che assumono una dose di mantenimento di warfarin, ma non clinicamente significativo). Riduzione (interferenza analitica) del glucosio quando si usa il metodo dell'ossidasi-perossidasi.
 - Urine: possono risultare valori falsamente aumentati di metadrenalina e acido urico.
 - Test della funzione pancreatica con bentiromide: il paracetamolo, come la bentiromide, è metabolizzato in un'arilammina, e quindi la quantità apparente di acido paraaminobenzoico (PABA) recuperato è aumentata; si raccomanda di sospendere l'assunzione di paracetamolo almeno tre giorni prima della somministrazione della bentiromide.
 - Determinazioni urinarie dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA): il paracetamolo può causare risultati falsi positivi nei test di screening qualitativo che usano come reagente il nitroso naftolo. Il test quantitativo rimane inalterato
 - La clorfenamina può interferire con i test cutanei eseguiti con estratti allergenici, di conseguenza si raccomanda di sospendere l'assunzione del medicinale almeno tre giorni prima del test.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Il medicinale non deve essere assunto in gravidanza e durante l'allattamento al seno.

Gravidanza

Non vi sono studi controllati adeguati sulle donne in gravidanza o che allattano relativi alla combinazione di clorfenamina, destrometorfano e paracetamolo. Questo prodotto non deve essere utilizzato in gravidanza o durante l'allattamento, a meno che i potenziali benefici in termini di cura della madre siano maggiori dei potenziali rischi per il feto o il neonato.

Paracetamolo:

Il paracetamolo somministrato alla madre in dosi controllate attraversa la placenta ed entra nella circolazione fetale 30 minuti dopo l'ingestione e viene efficientemente metabolizzato tramite la solfoconiugazione fetale. Quando assunto come raccomandato, il paracetamolo non incide negativamente sulla donna incinta o il feto.

Gli studi riproduttivi non hanno evidenziato malformazioni o effetti fototossici.

I dati epidemiologici relativi all'assunzione orale di dosi terapeutiche di paracetamolo non evidenziano effetti indesiderati sulla donna incinta, il feto o il neonato. Gli studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico dei bambini esposti al paracetamolo nell'utero materno hanno riportato risultati inconclusivi.

Un'ampia quantità di dati sulle donne incinte indica l'assenza di tossicità fetale e neonatale o di malformazioni congenite. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere assunto in gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa e per il più breve tempo possibile e il meno frequentemente possibile.

Clorfenamina maleato:

Non è noto se la clorfenamina o i suoi metaboliti attraversano la placenta. Non sono stati dimostrati effetti teratogenici negli studi condotti sugli animali, ma sono state riportate ridotte percentuali di sopravvivenza postnatale a fronte di dose superiori a quelle usate clinicamente (vedere paragrafo 5.3).

Destrometorfano:

Non vi sono studi controllati e adeguati negli esseri umani. Tuttavia, l'uso di questo prodotto medicinale potrebbe essere accettabile in mancanza di alternative terapeutiche più sicure e sempre che i benefici siano superiori ai potenziali rischi. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento al seno

Paracetamolo:

Il paracetamolo è escreto nel latte materno in basse concentrazioni (dallo 0,1% all'1,85% della dose ingerita dalla madre). L'ingestione materna di paracetamolo, in dosi controllate, non comporta rischi per il neonato. Anche se sono state rilevate concentrazioni massime comprese tra 10 e 15 µg/ml (da 66,2 a 99,3 µmoles/l) nel latte materno, una o due ore dall'assunzione da parte della madre di una singola dose da 650 mg, il paracetamolo e i suoi metaboliti non sono stati rilevati nell'urina dei neonati. L'emivita nel latte materno è compresa tra 1,35 e 3,5 ore. Non sono stati riportati eventi avversi nei bambini,

Clorfenamina maleato:

Dal momento che piccoli quantitativi di antistaminici sono escreti nel latte materno, vi è il rischio di eventi avversi nel neonato, come stato di eccitazione insolito. La clorfenamina può inibire l'allattamento a causa della sua azione anticolinergica.

Destrometorfano

Non vi sono dati disponibili sull'escrezione del destrometorfano nel latte materno, anche se non sono stati riscontrati problemi negli esseri umani.

Fertilità

Sono state riportate alterazioni della fertilità maschile con il paracetamolo a fronte di quantitativi più elevati delle dosi cliniche (vedere paragrafo 5.3).

Non vi sono dati umani disponibili.

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

Questo prodotto medicinale può causare sonnolenza, pregiudicando quindi la capacità di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli o utilizzare macchinari. Ai pazienti deve essere raccomandato di non guidare o usare macchinari se si avverte sonnolenza, sino a quando non viene accertata che la capacità di svolgere tali attività non è pregiudicata.

4.8. Effetti indesiderati

Sicurezza sulla base dei dati delle sperimentazioni cliniche

Clorfenamina

La sicurezza della clorfenamina, come risulta dalle sperimentazioni cliniche, si basa sui dati di sei sperimentazioni cliniche randomizzate, con controllo placebo, condotte per il trattamento della rinite allergica stagionale o non stagionale.

La Tabella I elenca le reazioni avverse verificatesi, ove è stato riportato più di un caso, l'incidenza era superiore a quella riscontrata con il placebo e la reazione avversa si è manifestata in almeno l'1% dei pazienti.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in $\geq 1\%$ dei soggetti trattati con clorfenamina in sei sperimentazioni cliniche randomizzate con controllo placebo.

Classificazione degli organi	Clorfenamina 12-24 mg / giorno (N=401) % (frequenza)	Placebo (n=387)
Disturbi del sistema nervoso Capogiri, sonnolenza	4,5 (frequente) 28,9 (molto frequente)	3,1 11,9
Disturbi gastrointestinali Bocca secca, dispepsia, faringite	5,5 (frequente) 1,0 (frequente) 2,5 (frequente)	1,8 0,3 1,0
Disturbi generali e disturbi presso il sito di somministrazione Irrequietezza	3,2 (frequente)	2,1

Dati post-commercializzazione

Le seguenti tabelle elencano le reazioni avverse riscontrate nel periodo successivo alla commercializzazione per il destrometorfano (tabelle 2 e 3) e il paracetamolo (tabelle 4 e 5).

La frequenza è riportata sulla base della seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$).
- Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).
- Non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$).
- Raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$).
- Molto raro ($< 1/10000$).
- Non nota (Non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Destrometorfano

Nella tabella 2, le reazioni avverse al destrometorfano sono presentate per categoria di frequenza, sulla base dell'incidenza riscontrata nelle sperimentazioni cliniche o negli eventuali studi epidemiologici, oppure, ove l'incidenza non sia disponibile, la categoria della frequenza è indicata come *non nota*.

Nella tabella 3, le stesse reazioni avverse sono presentate per categoria di frequenza, sulla base delle segnalazioni spontanee.

Tabella 2 Reazioni avverse al destrometorfano riscontrate nel periodo post-commercializzazione per categoria di frequenza, calcolate sulla base delle sperimentazioni cliniche o degli studi epidemiologici

Disturbi gastrointestinali	
Non nota	Dolore addominale
Non nota	Diarrea
Non nota	Nausea
Non nota	Vomito
Disturbi immunitari	
Non nota	Angioedema
Non nota	Prurito
Non nota	Rash
Non nota	Orticaria
Disturbi del sistema nervoso	
Non nota	Capogiri
Non nota	Iperattività psicomotoria
Non nota	Sonnolenza
Disturbi psichiatrici	
Non nota	Insonnia

Tabella 3 Reazioni avverse al destrometorfano riscontrate nel periodo post-commercializzazione per categoria di frequenza, calcolate sulla base delle segnalazioni spontanee

Disturbi gastrointestinali	
Molto rara	Dolore addominale
Molto rara	Diarrea
Molto rara	Nausea
Molto rara	Vomito
Disturbi del sistema immunitario	
Molto rara	Angioedema
Molto rara	Prurito
Molto rara	Rash
Molto rara	Orticaria
Disturbi del sistema nervoso	
Molto rara	Capogiri
Molto rara	Iperattività psicomotoria
Molto rara	Sonnolenza
Disturbi psichiatrici	
Molto rara	Insonnia

Paracetamolo

Nella tabella 4, le reazioni avverse al paracetamolo sono presentate per categoria di frequenza, sulla base dell'incidenza riscontrata nelle sperimentazioni cliniche o negli eventuali studi epidemiologici, oppure, ove l'incidenza non sia disponibile, la categoria della frequenza è indicata come *non nota*.

Tabella 4: Reazioni avverse al paracetamolo riscontrate nel periodo post-commercializzazione per categoria di frequenza, calcolate sulla base delle sperimentazioni cliniche o degli studi epidemiologici

Analisi complementari	
Non nota	Aumento della transaminasi ¹
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Reazione anafilattica
Non nota	Ipersensibilità
Disturbi della cute e dei tessuti sottocutanei	
Non nota	Orticaria
Non nota	Rash con prurito
Non nota	Rash

¹ Livelli aumentati di transaminasi possono presentarsi in alcuni pazienti che assumono dosi terapeutiche di paracetamolo; ciò non è accompagnato da danno epatico e di norma torna alla normalità con il proseguimento o l'interruzione del trattamento a base di paracetamolo.

Nella tabella 5, le stesse reazioni avverse sono presentate per categoria di frequenza sulla base delle segnalazioni spontanee.

Table 5: Reazioni avverse al paracetamolo riscontrate nel periodo post-commercializzazione per categoria di frequenza, calcolate sulla base delle segnalazioni spontanee ¹

Analisi complementari	
Molto rara	Aumento della transaminasi
Disturbi del sistema immunitario	
Molto rara	Reazione anafilattica
Molto rara	Ipersensibilità
Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei	
Molto rara	Orticaria
Molto rara	Rash con prurito
Molto rara	Rash
	Sono state segnalate reazioni cutanee gravi

¹ La stima dei pazienti esposti è stata calcolata sulla base dei dati ottenuti da IMS MIDAS™

² Livelli aumentati di transaminasi possono presentarsi in alcuni pazienti che assumono dosi terapeutiche di paracetamolo; ciò non è accompagnato da danno epatico e di norma torna alla normalità con il proseguimento o l'interruzione del trattamento a base di paracetamolo.

Il consumo simultaneo di alcol durante il trattamento può aumentare l'incidenza degli effetti collaterali. Si raccomanda di non consumare bevande alcoliche durante il trattamento. Ove si notassero reazioni avverse, sospendere il trattamento e segnalare l'evento all'organismo di

farmacovigilanza.

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

4.9. Sovradosaggio

Non sono state osservate reazioni avverse associate al sovradosaggio della combinazione di clorfenamina, destrometorfano e paracetamolo nella revisione dei dati di sicurezza postcommercializzazione o nella letteratura.

Le informazioni di seguito riportate descrivono gli effetti del sovradosaggio per ognuno degli ingredienti attivi.

Clorfenamina

I sintomi del sovradosaggio di clorfenamina possono includere: depressione del sistema nervoso centrale, ipertermia, sindrome anticolinergica (midriasi, vampate, febbre, bocca secca, ritenzione dell'urina, riduzione dei rumori intestinali), tachicardia, ipotensione, ipertensione, nausea, vomito, agitazione, confusione, allucinazioni, psicosi, convulsioni o aritmie. In casi rari, i pazienti con agitazione, coma o convulsioni prolungate possono sviluppare rabdomiolisi e insufficienza renale.

Destrometorfano

La Tabella 6 illustra i sintomi del sovradosaggio di destrometorfano riportati in letteratura.

Tabella 6 Sintomi del sovradosaggio di destrometorfano riportati in letteratura

Sistema di classificazione degli organi	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici	Agitazione Stato confusionale Disturbi di conversione Allucinazioni
Disturbi del sistema nervoso	Atassia Goffaggine Coma Disartria Letargia Nistagmo Convulsioni Sindrome serotoninergica Tremore
Disturbi oculari	Miosi Midriasi
Disturbi respiratori, toracici e mediastinali	Depressione respiratoria

Disturbi renali e urologici

Ritenzione di urina

Disturbi epatobiliari

Paracetamolo

Nel caso di prodotti di paracetamolo a rilascio prolungato o laddove la formulazione esatta non sia nota, si raccomanda di rimisurare i livelli plasmatici di paracetamolo 4-6 ore dopo la prima misurazione, poiché tali livelli continuano ad aumentare con i prodotti a rilascio prolungato e possono incidere sulle decisioni terapeutiche.

Negli adulti e negli adolescenti (≥ 12 anni di età), può verificarsi epatotossicità dopo l'ingestione di una dose superiore a 7,5-10 g in un periodo di 8 ore o meno. La morte è un evento raro (meno del 3-4% dei casi non trattati) ed è stata raramente riportata con sovradosaggi inferiori a 15 grammi.

Nei bambini (< 12 anni di età), il sovradosaggio acuto, inferiore a 150 mg/kg, non è stato associato ad epatotossicità. I sintomi iniziali di un dosaggio potenzialmente epatotossico possono includere: anoressia, nausea, vomito, diaforesi, pallore e malessere. Le prove cliniche e di laboratorio di epatotossicità possono non essere evidenti sino a quando non sono trascorse 48-72 ore dall'ingestione. Casi di tossicità grave o morte a seguito di dosaggio acuto di paracetamolo sono stati riscontrati molto raramente nei bambini piccoli, probabilmente per il modo diverso in cui il paracetamolo viene metabolizzato.

La seguente tabella elenca le reazioni cliniche associate al sovradosaggio di paracetamolo, previste a fronte di un sovradosaggio, inclusa morte causata da insufficienza epatica fulminante o le sue sequele.

Tabella 7: Reazioni avverse riscontrate a seguito del sovradosaggio di paracetamolo

Disturbi metabolici e dell'alimentazione
Mancanza di appetito
Disturbi gastrointestinali
Vomito, nausea, dolore addominale
Disturbi epatobiliari
Necrosi epatica, insufficienza epatica acuta, itterizia, epatomegalia, dolorabilità epatica
Disturbi generali e alterazioni presso il sito di somministrazione
Pallore, iperidrosi, malessere
Analisi complementari
Aumento della bilirubina, aumento degli enzimi epatici, aumento di INR, prolungamento del tempo di protrombina, aumento dei livelli di fosfato e lattato nel sangue.

Valutazione del sovradosaggio di paracetamolo

Il sovradosaggio di paracetamolo è valutato in quattro fasi, a partire dal momento dell'ingestione del sovradosaggio:

- Fase I (12-24 ore): nausea, vomito, diaforesi e anoressia;
- Fase II (24-48 ore): miglioramento clinico; i livelli di AST e ALT iniziano a salire, bilirubina e protrombina
- Fase III (72-96 ore): picco dell'epatotossicità; possono riscontrarsi valori di AST pari a 20.000
- Fase IV (7-8 giorni): recupero.

In caso di ingestione di un sovradosaggio, il paziente deve essere tempestivamente trattato presso una struttura sanitaria, anche se non presenta segni o sintomi significativi, dal momento che, seppur letali, spesso non appaiono subito dopo l'ingestione, ma solo dopo il terzo giorno. La necrosi epatica può essere causa di morte. Può verificarsi anche insufficienza renale acuta.

Negli adulti e negli adolescenti (a partire dai 12 anni di età), può verificarsi epatotossicità dopo l'ingestione di una dose di 7,5-10 g in un periodo di 8 ore o meno. La morte è un evento raro (meno del 3-4% dei casi non trattati) e sono stati raramente riportati sovradosaggi a fronte di un quantitativo inferiore a 15 grammi.

Nei bambini (fino a 12 anni di età), l'ingestione acuta di una dose inferiore a 150 mg/kg, non è stata associata ad epatotossicità. I sintomi di epatotossicità possono presentarsi sotto forma di nausea, vomito, anoressia, malessere, diaforesi, dolore addominale e diarrea. L'epatotossicità non è evidente sino a quando non sono trascorse 48-72 ore dall'ingestione. Nel caso in cui la dose ingerita sia superiore a 150 mg/kg o ove non sia possibile determinare la quantità ingerita, si raccomanda di prelevare un campione di paracetamolo sierico 4 ore dopo l'ingestione. In caso di epatotossicità, eseguire un test di funzionalità epatica e poi ripeterlo ad intervalli di 24 ore. L'insufficienza epatica può causare encefalopatia, coma e morte.

Livelli plasmatici di paracetamolo superiori a 300 µg/ml, misurati 4 ore dopo l'ingestione, sono stati associati a danno epatico nel 90% dei pazienti. Il danno epatico inizia quando i livelli di paracetamolo a 4 ore sono inferiori a 120 µg/ml, o inferiori a 30 µg/ml 12 ore dopo l'ingestione. L'ingestione cronica di dosi superiori a 4 g/giorno può causare epatotossicità transitoria. Può verificarsi necrosi tubulare dei reni e danno al miocardio.

La seguente tabella elenca le reazioni cliniche considerate sequele dell'insufficienza epatica acuta, che può essere letale. Queste reazioni possono essere considerate prevedibili ove si verifichino a fronte di insufficienza epatica acuta associata a sovradosaggio di paracetamolo.

Tabella 8: Sequela prevista dell'insufficienza epatica acuta associata a sovradosaggio di paracetamolo

Infezioni e infestazioni
Sepsi, infezioni micotiche, infezioni batteriche
Disturbi del sangue e del sistema linfatico
Coagulazione intravascolare disseminata, coagulopatia, trombocitopenia
Disturbi metabolici e dell'alimentazione
Ipoglicemia, ipofosfatemia, acidosi metabolica, acidosi lattica
Disturbi del sistema nervoso
Coma (da sovradosaggio massiccio di paracetamolo o sovradosaggio di più farmaci), encefalopatia, edema cerebrale
Disturbi cardiaci
Cardiomiopatia
Disturbi vascolari
Ipotensione
Disturbi respiratori, toracici e mediastinali
Insufficienza respiratoria
Disturbi gastrointestinali
Pancreatite, emorragia gastrointestinale
Disturbi renali e urinari
Insufficienza renale acuta
Disturbi generali e alterazioni presso il sito di somministrazione
Insufficienza multiorgano

Trattamento del sovradosaggio di paracetamolo

Devono essere eseguite, in tutti i casi, aspirazione e lavanda gastrica, preferibilmente entro quattro ore dall'ingestione.

Vi è un antidoto specifico per la tossicità del *paracetamolo*: la *N-acetilcisteina*. Si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di 300 mg/kg *N-acetilcisteina* (equivalente a 1,5 ml/kg di soluzione acquosa al 20%; pH 6,5) su un arco di 20 ore e 15 minuti, come di seguito descritto:

Adulti

- Dose di attacco: 150 mg/kg (equivalente a 0,75 ml/kg di soluzione acquosa al 20% di N-acetilcisteina; pH: 6,5), somministrata lentamente per via endovenosa o diluita in 200 ml di destrosio 5%, nell'arco di 15 minuti.

- Dose di mantenimento:

- a) Inizialmente 50 mg/kg (equivalente a 0,25 ml/kg di soluzione acquosa al 20% di N-acetilcisteina; pH: 6,5) in 500 ml di destrosio 5%, da somministrare mediante infusione lenta in 4 ore.
- b) Successivamente, 100 mg/kg (equivalente a 0,50 ml/kg di soluzione acquosa al 20% di N-acetilcisteina; pH: 6,5) in 1000 ml di destrosio 5%, da somministrare mediante infusione lenta in 16 ore.

Bambini

Il volume della soluzione di destrosio al 5% per infusione deve essere adattato in base all'età e al peso del bambino, per evitare congestione vascolare polmonare.

L'efficacia dell'antidoto è massima ove somministrato entro otto ore dall'avvelenamento. L'efficacia cala progressivamente dall'ottava ora in poi e l'antidoto non è più efficace 15 ore dopo l'avvelenamento.

La somministrazione della soluzione acquosa al 20 % di N-acetilcisteina può essere sospesa quando i risultati delle analisi mostrano livelli di paracetamolo nel sangue inferiori a 200 µg/ml.

Reazioni avverse della N-acetilcisteina per ev

In casi eccezionali, sono stati osservati rash cutanei e anafilassi, di norma tra 15 minuti e un'ora dall'inizio dell'infusione.

Somministrazione di N-acetilcisteina per via orale

L'antidoto di N-acetilcisteina deve essere somministrato entro dieci ore dal sovradosaggio,

La dose di antidoto raccomandata per gli adulti è:

- Una dose iniziale di 140 mg per kg di peso corporeo
- 17 dosi da 70 mg per kg di peso corporeo, ogni 4 ore

Ogni dose deve essere diluita al 5% con una bevanda a base di cola, succo di pompelmo, succo di arancia o acqua prima della somministrazione, in ragione del suo odore sgradevole e delle sue proprietà irritanti o sclerosanti. Nel caso in cui il paziente vomitasse la dose entro un'ora dalla somministrazione, questa dovrà essere ripetuta. Se necessario, l'antidoto (diluito con acqua) può essere somministrato tramite intubazione duodenale.

Disturbi del sangue e del sistema linfatico: è stata riportata anemia emolitica nei pazienti con carenza di G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi) durante il sovradosaggio di paracetamolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema nervoso; analgesici; paracetamolo, combinazioni esclusi psicoletici. Codice ATC: N02BE51

Paracetamolo

Il paracetamolo è un analgesico non salicilato, non oppioide che agisce centralmente. È un ingrediente attivo analgesico/antipiretico con caratteristiche cliniche dimostrate. Si ritiene che produca analgesia aumentando la soglia del dolore e che produca effetto antipiretico agendo sul centro di regolazione della temperatura nell'ipotalamo. Gli studi condotti su dosi singole (12,5 mg/kg) di paracetamolo nei bambini con febbre hanno mostrato una riduzione

della febbre entro 15-30 minuti.

Destrometorfano bromidrato

Il destrometorfano è il destro isomero del levorfanolo, un analogo della codeina che agisce centralmente, deprimendo il centro midollare della tosse tramite la riduzione della produzione di tachichinine, i principali neurotrasmettitori nelle fibre C, che compongono questo centro di controllo. Non è noto come il destromorfano produca questo effetto. Produce un effetto antitussivo simile alla codeina ma, a differenza di quest'ultima, non genera effetti narcotici e sull'apparato respiratorio. Il metabolita principale, ovvero il destrorfano, si lega con un'elevata affinità ai recettori σ , producendo l'effetto antitussivo senza gli effetti oppioidi che si verificano con il legame ai recettori μ e δ . Si lega anche ai recettori serotonergici ed è stato dimostrato che aumenta l'attività della serotonina inibendone la ricaptazione. A dosi più elevate di quelle terapeutiche, il destrorfano è anche un antagonista del recettore di N-metil-D-aspartato (NMDA).

Clorfenamina maleato:

La clorfenamina è un antistaminico istaminergico, antagonista del recettore H-1, che inibisce competitivamente questi recettori. La clorfenamina appartiene al gruppo delle alchilamine. Ha anche un'azione anticolinergica, quindi previene le risposte all'acetilcolina mediate dai recettori muscarinici. Di conseguenza, asciuga la mucosa nasale, alleviando la rinorrea.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

I tre ingredienti attivi di SOBREPIN TOSSE INFLUENZA RAFFREDDORE vengono ben assorbiti nel tratto gastrointestinale.

Paracetamolo:

- *Assorbimento:* La biodisponibilità orale è del 75-85%. Viene ampiamente e rapidamente assorbito, e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono, a seconda della forma di dosaggio, entro 0,5-2 ore. Il grado di legame alle proteine del plasma è pari al 10%. L'intervallo di tempo al raggiungimento del picco di effetto è di 1-3 ore e l'azione dura 3-4 ore.
- *Metabolismo:* Il paracetamolo subisce un effetto del primo passaggio epatico, seguendo la cinetica lineare. Tuttavia, tale linearità sparisce a fronte della somministrazione di dosi superiori a 2 g. Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato (90-95%), ed è eliminato in larga parte nelle urine, come coniugato con l'acido glucuronico e, in misura minore, con l'acido solforico e la cisteina; meno del 5% viene secreto invariato.
- *L'emivita di eliminazione* è di 1,5-3 ore (che aumenta in caso di sovradosaggio e nei pazienti con insufficienza epatica, gli anziani e i bambini). Dosaggi elevati possono saturare i normali meccanismi del metabolismo epatico, creando vie metaboliche alternative che danno luogo a metaboliti epatotossici e potenzialmente nefrotossici a causa della deplezione di glutatione.

Destrometorfano

- *Assorbimento:* Dopo la somministrazione per via orale, è assorbito nel tratto intestinale e raggiunge il Cmax in circa 2 ore. Gli effetti iniziano dopo 15-30 minuti e durano 6 ore.
- *Metabolismo:* Il destromorfano è soggetto ad un rapido ed esteso metabolismo di primo

passaggio nel fegato dopo la somministrazione orale. Il processo di O-demetilazione (CYD2D6) è geneticamente determinato ed è il fattore principale della farmacocinetica del destrometorfano nei volontari umani.

Sembrerebbe che vi siano fenotipi diversi per questo processo di ossidazione, il che si traduce in una farmacocinetica molto variabile da paziente a paziente. Il destrometorfano non metabolizzato, unitamente ai tre metaboliti del morfinano demetilati, ovvero il destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfinano), 3-idrossimorfinano e 3-metossimorfinano, sono stati identificati come prodotti coniugati nelle urine.

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

- *Eliminazione:* Il destrometorfano è secreto nelle urine, invariato o in forma di metaboliti demetilati. L'emivita di eliminazione del destrometorfano è compresa tra 3,4 e 5,6 ore.
- *Farmacocinetica in circostanze speciali:*
Metabolizzatori lenti. Circa il 6% della popolazione non possiede il gene che codifica gli enzimi responsabili della metabolizzazione del destrometorfano, ereditato come carattere autosomico recessivo, con livelli plasmatici fino a 20 volte superiori al normale. L'emivita di eliminazione può raggiungere le 45 ore.

Clorfeniramina maleato:

- *Assorbimento:* La clorfeniramina maleato viene assorbita relativamente piano dal tratto gastrointestinale e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono tra le 2,5 e le 6 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità è bassa, 25-50%.
- *Metabolismo:* Apparentemente è oggetto di un significativo meccanismo di primo passaggio. Circa il 70% della clorfeniramina circolante si lega alle proteine del plasma. Vi è intervaiabilità nella farmacocinetica della clorfeniramina; sono stati riportati valori di emivita compresi tra 2 e 43 ore. La clorfeniramina maleato viene estesamente metabolizzata. I metaboliti includono desmetil e didesmetil clorfeniramina.
- *Eliminazione:* Il farmaco invariato e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine; l'escrezione dipende dal pH e dal flusso urinario. È stata riportata una durata dell'azione di 4-6 ore, più breve della durata prevedibile dai parametri farmacocinetici. Nei bambini, è stato osservato un assorbimento rapido ed esteso, una clearance veloce ed un'emivita più breve.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Paracetamolo

Negli animali, dosi molto elevate di paracetamolo causano necrosi centrolobulare, metaemoglobinemia e emolisi ossidativa. Studi di tossicità condotti su topi e ratti esposti a dosi ripetute hanno evidenziato lesioni gastrointestinali, modifiche nei parametri plasmatici, iperreflessia, maggiore suscettibilità ad infezioni, ipertermia e cambiamenti degenerativi di fegato, reni, stomaco, ghiandole salivari, testicoli e timo, con aree di necrosi osservate nei primi due.

È stato concluso che l'effetto genotossico del paracetamolo non si verifica a fronte di dosi cliniche, ma solo a dosi associate a tossicità del fegato o del midollo osseo.

Non sono stati rilevati riscontri di carcinogenicità nei topi e nei ratti maschi; tuttavia, nei

ratti femmina si è osservato un aumento dell'incidenza di leucemia delle cellule mononucleate. Sono state riscontrate alterazioni della fertilità nei ratti (atrofia testicolare e diminuzione del peso testicolare) e nei topi (atrofia testicolare e diminuzione della conta spermatica), a fronte di quantitativi superiori alla dose massima raccomandata per gli esseri umani, sulla base della superficie del corpo.

Negli studi riproduttivi e di sviluppo condotti sui topi, sono stati rilevati ritardi della crescita e alterazioni dello sperma nella generazione F1, come anche riduzione del peso alla nascita nella generazione F2, a fronte di quantitativi superiori alla dose massima raccomandata per gli esseri umani, sulla base della superficie del corpo. A fronte di quantitativi al di sotto della dose massima raccomandata per gli esseri umani, sulla base della superficie del corpo, si è osservata una diminuzione dei follicoli ovarici e della fertilità nella prole di sesso femminile della generazione F1. Non è stato riscontrato alcun effetto teratogenico con il paracetamolo nei ratti e nei topi.

Destrometorfano

I dati degli studi non clinici non evidenziano alcun rischio particolare per gli esseri umani sulla base degli studi di genotossicità e di tossicità riproduttiva. Non sono stati riportati problemi rilevanti di mutagenicità, teratogenicità o di fertilità negli animali trattati con destrometorfano.

A fronte di elevate dosi di destrometorfano, somministrate a lungo termine, si sono osservate alterazioni istologiche di fegato, reni e polmoni, riduzione della curva di crescita e anemia transitoria nei ratti trattati con destrometorfano orale.

Non sono disponibili studi di carcinogenicità.

Clorfenamina

Studi di tossicità condotti su ratti e topi sottoposti a dosi ripetute hanno evidenziato sonnolenza e tremore ove somministrata in base a quantitativi superiori alla dose massima raccomandata per gli esseri umani in base alla superficie corporea. Negli studi di genotossicità, non sono stati identificati rischi particolari per gli esseri umani. Gli studi condotti su ratti e topi non hanno evidenziato potenziale carcinogenico. Tuttavia, nelle femmine di topo, è stata riscontrata iperplasia della ghiandola tiroidea ed un'incidenza aumentata di cisti delle cellule follicolari. Per quanto riguarda gli studi di riproduzione e sviluppo nei ratti e nei conigli, non è stata riscontrata alcuna prova, a fronte di quantitativi molto più elevati della dose massima raccomandata negli esseri umani in base alla superficie corporea, di danno al feto o alla fertilità; tuttavia, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza postnatale nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarosio

Biossido di titanio (E-171)

Acido citrico anidro

Sodio saccarinato

Sodio ciclamato

Polisorbato 80
Sodio citrato
Povidone K 30
Aroma di limone
Giallo chinolina (E-104)
Giallo arancio S (E-110)

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 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Bustine in carta/alluminio (carta/LDPE/Al/resina termofusibile) contenenti granuli per soluzione orale. Ogni confezione contiene dieci bustine.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente; in alternativa, devono essere portati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharm@idea S.r.l.
Via del Commercio 5
25039 Travagliato (Brescia)

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049753015 - "650 Mg/ 20 Mg/ 4 Mg Granulato Per Soluzione Orale" 10 Bustine In Carta/Ldpe/Al/Resina Termofusibile

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO