

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ACTIGRIP**

(Triprolidina cloridrato; pseudoefedrina cloridrato; paracetamolo)

**Johnson & Johnson S.p.A**

**Numero di AIC: 024823**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ACTIGRIP. Esso spiega come ACTIGRIP è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ACTIGRIP.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di ACTIGRIP i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ACTIGRIP E A COSA SERVE?**

ACTIGRIP è un medicinale contenente tre principi attivi, la triprolidina cloridrato (un antistaminico con attività anticolinergica che riduce la secrezione del naso e dilata i bronchi), la pseudoefedrina cloridrato (un decongestionante per il naso chiuso) ed il paracetamolo (che allevia il dolore, la cefalea e abbassa la febbre) ed è disponibile come

* compresse contenenti l’associazione di 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudo efedrina cloridrato e 300,0 mg di paracetamolo;
* compresse contenenti l’associazione di 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudo efedrina cloridrato e 500,0 mg di paracetamolo.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Actigrip.

ACTIGRIP si usa:

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

ACTIGRIP deve essere usato dagli adulti e dai bambini di età superiore 12 anni.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ACTIGRIP?**

ACTIGRIP è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata giornaliera negli adulti è di 1 compressa, 2 -3 volte al giorno, per un massimo di 5 giorni di terapia.

La dose raccomandata giornaliera per la popolazione pediatrica (dai 12 anni fino ai 18 anni) è di 1 compressa, 2 -3 volte al giorno, per un massimo di 3 giorni di terapia.

Gli anziani, essendo maggiormente sensibili verso questo medicinale, si devono attenere al dosaggio minimo indicato.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua, a stomaco pieno.

**3) COME FUNZIONA ACTIGRIP?**

ACTIGRIP, il cui codice ATC è R01BA52 contiene tre principi attivi:

* La triprolidina cloridrato che appartiene alla classe degli antistaminici, con proprietà anticolinergiche. Agisce contrastando l’azione dell’istamina, uno dei principali responsabili delle manifestazioni allergiche ed anche per le sue proprietà anticolinergiche determina una riduzione della secrezione nasale ed una dilatazione dei bronchi.
* La pseudoefedrina cloridrato, che appartiene alla classe dei farmaci simpaticomimetici ed ha un’azione diretta sul sistema adrenergico, provoca una vasocostrizione e contestuale rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Agisce come decongestionante delle vie aeree superiori in quanto la vasocostrizione comporta che una quantità inferiore di fluidi venga rilasciata dai vasi sanguigni per spostarsi nello spazio interstiziale extravasale a livello di naso, gola e di seni paranasali, il che si traduce in un ridotto stato edematoso della mucosa del primo tratto respiratorio.
* Il paracetamolo che appartiene alla classe dei farmaci analgesici ed antipiretici esplica la sua attività alleviando il dolore, la cefalea ed abbassando la febbre. L’attività analgesica si realizza probabilmente attraverso inibizione della sintesi delle prostaglandine, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale, e ad una attività periferica a livello dei chemocettori sensibili alla bradichinina. L’attività antipiretica è invece collegata ad un’inibizione dei pirogeni endogeni sui centri termoregolatori ipotalamici.

**4) COME È STATO STUDIATO ACTIGRIP?**

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia dell’associazione dei tre principi attivi, triprolidina cloridrato, pseudoefedrina cloridrato e paracetamolo, quando assunti insieme per il trattamento della sintomatologia da raffreddamento caratterizzata da ostruzione nasale, rinorrea acquosa, cefalea e/o febbre. Nel 1992 l’ACTIGRIP in compresse è stato autorizzato con l’associazione dei tre principi attivi a dosaggi rispettivamente di 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 300,0 mg di paracetamolo, mentre nel 2019 è stata autorizzata una nuova formulazione in compresse che prevede l’associazione dei tre principi attivi con una variazione di dosaggio solo per il paracetamolo che è passato da 300 mg a 500 mg. Gli studi a supporto hanno dimostrato che un quantitativo pari a 500 mg di paracetamolo esplica un effetto analgesico ed antipiretico maggiore, conservando lo stesso profilo di sicurezza.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ACTIGRIP?**

Gli effetti indesiderati più comunemente associati all’uso di ACTIGRIP sono relativi ai principi attivi contenuti nel medicinale.

Gli effetti indesiderati di paracetamolo sono principalmente reazioni cutanee di vario tipo e gravità (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica), reazioni di ipersensibilità (angioedema, edema della laringe, shock anafilattico), problemi epatici, problemi renali, problemi gastrointestinali e vertigini.

Gli effetti indesiderati correlati alla pseudoefedrina sono principalmente a livello del sistema nervoso centrale e periferico come allucinazioni, iperreattività psicomotoria, tremori, parestesie, accidenti cerebrovascolari disturbi cardiaci come aritmie, tachicardie, infarto del miocardio, problemi cutanei (angioedema) e gastrointestinali.

Gli effetti indesiderati di triprolidina sono caratterizzati da euforia, sonnolenza, disturbi gastrointestinali (bocca secca, stipsi, fastidio addominale, nausea, vomito e diarrea), problemi respiratori caratterizzati da iperviscosità e disturbi oculari (attacco di glaucoma ad angolo chiuso, midriasi, visione offuscata)

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con ACTIGRIP si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ACTIGRIP E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione dell’8-10 Maggio 2019 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale da cui origina ACTIGRIP (2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 300,0 mg di paracetamolo), i benefici di ACTIGRIP (2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 500,0 mg di paracetamolo) sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cbis).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI ACTIGRIP?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a ACTIGRIP.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ACTIGRIP**

Il **02 Settembre 2019** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ACTIGRIP (compresse 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 500,0 mg di paracetamolo), che si è aggiunto all’ACTIGRIP (compresse 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 300,0 mg di paracetamolo), autorizzato il 12 Novembre 1992 e pertanto già in commercio.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ACTIGRIP si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 05 Dicembre 2019.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Johnson & Johnson S.p.A l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ACTIGRIP (compresse da 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 500,0 mg di paracetamolo) il **02 Settembre** **2019** con Determinazione AAM/AIC n. 160/2019, pubblicata in G.U. n. 221 del 20 Settembre 2019.

ACTIGRIP può essere ottenuto senza prescrizione del medico perché rientra nei medicinali di automedicazione (OTC).

Questa procedura è stata presentata come estensione di linea rispetto all’ACTIGRIP autorizzato nel 1992, ai sensi dell’art. 8.3 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

ACTIGRIP, il cui codice ATC è R01BA52, contiene tre principi attivi:

* La triprolidina cloridrato che appartiene alla classe degli antistaminici, con proprietà anticolinergiche. Agisce contrastando l’azione dell’istamina, uno dei principali responsabili delle manifestazioni allergiche ed anche per le sue proprietà anticolinergiche determina una riduzione della secrezione nasale ed una dilatazione dei bronchi.
* La pseudoefedrina cloridrato, che appartiene alla classe dei farmaci simpaticomimetici ed ha un’azione diretta sul sistema adrenergico, provoca una vasocostrizione e contestuale rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Agisce come decongestionante delle vie aeree superiori in quanto la vasocostrizione comporta che una quantità inferiore di fluidi lasci i vasi sanguigni per spostarsi nello spazio extravasale a livello di naso, gola e di seni paranasali, il che si traduce in un ridotto stato edematoso delle mucose nasali e delle vie aeree superiori.
* Il paracetamolo che appartiene alla classe dei farmaci analgesici ed antipiretici esplica la sua attività alleviando il dolore ed abbassando la febbre. L’attività analgesica si realizza probabilmente attraverso inibizione della sintesi delle prostaglandine, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale, e ad una attività periferico a livello dei chemocettori sensibili alla bradichinina. L’attività antipiretica è invece collegata ad un’inibizione dei pirogeni endogeni sui centri termoregolatori ipotalamici.

ACTIGRIP è utilizzato per il trattamento della sintomatologia da raffreddamento caratterizzata da ostruzione nasale, rinorrea acquosa, cefalea e/o febbre.

Poiché ACTIGRIP contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento ACTIGRIP (compresse da 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 300,0 mg di paracetamolo) è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

A supporto della richiesta di AIC di ACTIGRIP (compresse da 2,5 mg di triprolidina cloridrato, 60,0 mg di pseudoefedrina cloridrato e 500,0 mg di paracetamolo) sono stati forniti dati bibliografici; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente principi attivi per i quali è dimostrato un uso consolidato.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le Autorità Regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto ACTIGRIP contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO TRIPROLIDINA CLORIDRATO**

Nome chimico:(E)-2-(3-pyrrolidin-1-yl-1-p-tolylprop –1-enyl)pyridine hydrochloride monohydrate

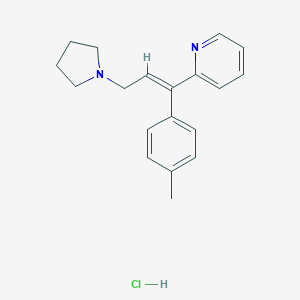
(E)-2-[1-(4-methylphenyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyridine hydrochloride monohydrate;

Trans-2-[3-(1-pyrrolidinyl)-1-p-tolylpropenyl]pyridine hydrochloride monohydrate;

Trans-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-p-tolylprop-1-ene hydrochloride monohydrate;

Trans-1-(4-methylphenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidinoprop-1-ene-hydrochloride monohydrate.

Struttura:



Formula molecolare: C19H22N2 HCl H2O

Peso molecolare: 332.9 g/mol

CAS: [6138-79-0]

Aspetto: Polvere cristallina di colore bianco.

Solubilità: notevolmente solubile in acqua e in etanolo al 96%, molto solubile in cloroformio e insolubile in etere.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

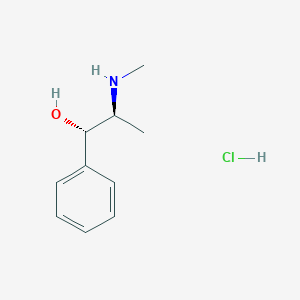
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da doppia busta di polietilene a bassa densità (LDPE- Riblene) inserita all’interno di contenitori di cartone resistenti alla luce.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di re-test di 5 anni.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO PSEUDOEFEDRINA CLORIDRATO**

Nome chimico: (1S,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol;hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C10H16ClNO

Peso molecolare: 201.69 g/mol

CAS: [345-78-8]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca, cristallina o cristalli incolori.

Solubilità: molto solubile in acqua e in etanolo (96%), moderatamente solubile in cloruro di metilene.

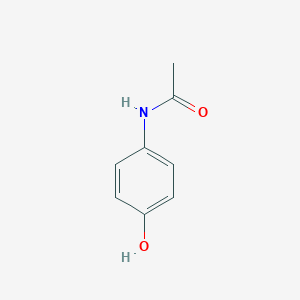
Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di re-test è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia busta di polietilene inserita all’interno di un tamburo di fibra.

**II.1c PRINCIPIO ATTIVO PARACETAMOLO**

Nome chimico:N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.16 g/mol

CAS: [103-90-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca, cristallina.

Solubilità: moderatamente solubile in acqua, molto solubile in etanolo (96 per cento), molto poco solubile in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di re-test è definito in 5 anni, quando confezionato in un sacchetto di polipropilene o in una sacca di polietilene inserita in un tamburo di fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ACTIGRIP è disponibile in compresse.

Gli eccipienti sono: amido di mais pregelatinizzato, povidone, crospovidone, acido stearico, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

ACTIGRIP è confezionato in blister costituiti da foglio di alluminio e rivestiti in PVC con un leggero film trasparente in PVDC.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni con conservazione a temperatura non superiore a 25°C, in luogo asciutto.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di ACTIGRIP è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di ACTIGRIP dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto ACTIGRIP contiene principi attivi noti e il prodotto di origine è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di ACTIGRIP sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di ACTIGRIP.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

ACTIGRIP è utilizzato per trattamento della sintomatologia da raffreddamento caratterizzata da ostruzione nasale, rinorrea acquosa, cefalea e/o febbre.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di ACTIGRIP è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia dei principi attivi di ACTIGRIP è ben conosciuto. Per tale motivo sono stati forniti dati bibliografici. Questo approccio risulta accettabile per un medicinale contenente principi attivi per i quali è dimostrato un uso consolidato.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di ACTIGRIP.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Reazione di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di formulazione (paracetamolo, pseudoefedrina, triprolidina) * Disturbi cerebrovascolari (inclusa encefalopatia reversibile posteriore/sindrome da vasocostrizione reversibile e ictus) (pseudoefedrina) * Uso improprio / abuso / diversione della pseudoefedrina per la produzione di metanfetamina * Disturbi cardiovascolari (incluso aumento della pressione sanguigna e infarto del miocardio / ischemia miocardica) (pseudoefedrina) * Difficoltà nella minzione se utilizzata in pazienti con ritenzione urinaria e / o iperplasia prostatica (pseudoefedrina, triprolidina) * Effetto anticolinergico neurologico soprattutto nei bambini e negli anziani (triprolidina) * L'uso può provocare sonnolenza, inclusa la ridotta capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (triprolidina) * Potenziamento di altri effetti sedativi se usato in concomitanza con altri prodotti contenenti triprolidina e depressivi del sistema nervoso centrale inclusi alcol, sedativi e tranquillanti (triprolidina) * Colite ischemica (pseudoefedrina) * Uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (pseudoefedrina, triprolidina), simpaticomimetici (pseudoefedrina) e agenti medicinali vasocostrittivi (pseudoefedrina) * Aggravamento di sintomi / condizioni in pazienti con coronaropatia, tachiaritmia o ipertiroidismo, con anamnesi di infarto del miocardio e diabete mellito (pseudoefedrina) * Epatotossicità dovuta a sovradosaggio (non intenzionale o intenzionale) o uso concomitante con altri prodotti contenenti paracetamolo; se usato da alcolisti cronici, se usato da pazienti con preesistente malattia epatica (paracetamolo) * Reazioni cutanee gravi (paracetamolo, pseudoefedrina) |
| Rischi importanti potenziali | * Interazione farmacologica con induttori enzimatici (paracetamolo) * Potenziamento dell'effetto anticoagulante se usato in concomitanza con warfarin e altri derivati ​​cumarinici (paracetamolo) * Utilizzo in condizioni di tosse persistente o cronica, come l'asma, o laddove la tosse è accompagnata da secrezioni eccessive (triprolidina) * L'uso in pazienti con glaucoma può esacerbare o precipitare il glaucoma acuto ad angolo chiuso (triprolidina) |
| Informazioni mancanti | * Uso in gravidanza e allattamento (pseudoefedrina, triprolidina) * Uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica e renale (pseudoefedrina, triprolidina) * Uso in pazienti di età> 60 anni (pseudoefedrina, triprolidina) |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ACTIGRIP sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ACTIGRIP è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di ACTIGRIP è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).