

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE ANTIREUMINA

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi:

Acido acetilsalicilico	275 mg
Paracetamolo	175 mg
Caffeina	25 mg

3 FORMA FARMACEUTICA Compresse per uso orale.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento sintomatico di mal di testa, nevralgie, mal di denti, dolori mestruali, dolori articolari, stati febbrili e sindromi da raffreddamento.

4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

Adulti: da 1 a 4 compresse al dì.

Non superare le dosi consigliate; in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

Il prodotto va assunto a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata verso i componenti.

I prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed in quelli affetti da grave anemia emolitica.

Grave insufficienza epatocellulare.

Tendenza accertata alle emorragie. Gastropatie (es. ulcera gastroduodenale).

Asma.

Terzo trimestre di gravidanza.

L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a sedici anni.

4.4 Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

Inoltre, va consultato il medico da parte di pazienti con disturbi gastrici o intestinali cronici o ricorrenti.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica. in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale severa e sepsi, o in pazienti con malnutrizione e altre fonti di carenza di glutatione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

Sono stati segnalati rari casi di ischemia miocardica acuta con o senza infarto del miocardio come parte di una reazione di ipersensibilità (sindrome di Kounis) in pazienti trattati con acido acetilsalicilico. In caso di sindrome di Kounis confermata dovuta ad acido acetilsalicilico, l'assunzione di ASPIRINA deve essere interrotta immediatamente.

L'uso di ANTIREUMINA, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ANTIREUMINA dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la voce "Interazioni".

È sconsigliato l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con altri antiinfiammatori.

Utilizzare con cautela in soggetti con insufficienza epatica o renale.

Nei rari casi di reazioni allergiche la somministrazione deve essere sospesa.

Questa specialità medicinale non deve essere utilizzata nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a 16 anni (vedi controindicazioni).

I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico.

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

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina).

Il farmaco può interagire con anticoagulanti, uricosurici, sulfaniluree, ipoglicemizzanti.

La somministrazione del prodotto, a causa della presenza di paracetamolo, può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

L'impiego preoperatorio può ostacolare l'emostasi intraoperatoria. Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato a causa di acidosi piroglutamica, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza ed Allattamento

Gravidanza

L'uso del prodotto è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza.

ANTIREUMINA contiene acido acetilsalicilico (ASA).

Gli studi clinici indicano che dosi di ASA fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico.

- Dosi di ASA 100-500 mg/die.

Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di dosi superiori a 100 mg/die fino a 500 mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die ed oltre si applicano anche a questo range di dosaggio.

- Dosi di ASA 500 mg/die e oltre

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;

- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico alle dosi > 100 mg/die è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Paracetamolo

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza non indicano né tossicità malformativa, né fetale/neonatale. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

4.7 *Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari*

Nessuno.

4.8 *Effetti Indesiderati*

Possono manifestarsi disturbi gastro-enterici, vertigini, eruzioni cutanee su base allergica.

Per la presenza di acido acetilsalicilico possono manifestarsi anche disturbi otovestibolari (ronzii, ecc.), fenomeni emorragici, (epistassi, gengivorragia, ecc.), ritardo di parto e riduzione della conta piastrinica.

Patologie cardiache (frequenza non nota): sindrome di Kounis di Kounis (ischemia miocardica acuta con o senza infarto del miocardio come parte di una reazione di ipersensibilità) (vedere paragrafo 4.4).

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica. Sono state inoltre segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

Acidosi metabolica con gap anionico elevato con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato

In pazienti con fattori di rischio che utilizzano paracetamolo sono stati osservati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato dovuta ad acidosi piroglutamica (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti l'acidosi piroglutamica può manifestarsi come conseguenza di bassi livelli di glutatone.

Effetti indesiderati non descritti devono essere comunicati al proprio Medico o al Farmacista.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, per la presenza di paracetamolo, si può provocare citolisi epatica, che può evolvere verso la necrosi massiva ed irreversibile. Per la presenza di caffeina, sempre per dosi elevate, si può verificare una sindrome di iperstimolazione con eccitazione, insonnia, ronzii, tremore muscolare, nausea, vomito, aumento della diuresi, tachicardia, extrasistolia, scotoma.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 *Proprietà Farmacodinamiche*

Gruppo farmacoterapeutico: Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina.

ANTIREUMINA è un'associazione di tre principi attivi; l'acido acetilsalicilico ed il paracetamolo entrambi appartenenti alla categoria degli antiflogistici non steroidei con una complementarità d'azione in quanto il primo è dotato di una azione antiflogistica marcata e di azione antifebbrile e antidolorifica buona, mentre il secondo ha una spiccata attività antipiretica associata ad un valido effetto antidolorifico.

La caffeina esercita una blanda azione analgesica, ha effetto stimolante sul SNC e azione vasocostrittiva cerebrale.

L'associazione dei tre principi attivi, attraverso il loro sinergismo d'azione, garantisce un'azione analgesica ed antifebbrile maggiore a quella dei singoli farmaci in essa contenuti somministrati singolarmente a più alto dosaggio.

5.2 *Proprietà Farmacocinetiche*

Acido acetilsalicilico

Assorbimento: buono per os; elevato metabolismo pre-sistemico;

Picco dei livelli serici: 0.5 - 1 ora.

Emivita: 15-20 min (salicilato 3-20 ore, in base alla dose).

Legame sieroproteico: variabile in base al tempo e alle concentrazioni plasmatiche.

Distribuzione: il volume di distribuzione dell'acido acetilsalicilico di 0.15-0.2 L/kg, mentre quello dell'acido salicilico è di 0.13 L/kg. Il salicilato passa nel latte materno, saliva, liquidi articolari e cefalorachidiano in concentrazioni maggiori (circa 1.5 volte) di quelle ematiche. I livelli fetali sono superiori a quelli raggiunti nel plasma materno.

Metabolismo: rapida idrolisi ad acido salicilico nel plasma, nei tessuti e nel fegato.

Nel fegato coniugazione con la glicina a formare l'acido salicilurico.

Eliminazione: prevalentemente renale (metabolita acido salicilurico).

Paracetamolo

Assorbimento: rapido e completo per os: circa il 20% della dose somministrata subisce un metabolismo pre-sistemico.

Picco dei livelli serici: dopo 15 – 120 minuti.

Emivita media plasmatica: 2.3 ore (range 1.5- 3 ore). Il valore aumenta dopo l'assunzione di dosaggi elevati epatotossici.

Legame sieroproteico: il farmaco non si lega, o si lega solo in minima parte (<20%) alle proteine plasmatiche.

Distribuzione: il volume di distribuzione è di 0.9 L/kg. Il farmaco raggiunge nella saliva concentrazioni pari a quelle plasmatiche, mentre, sempre rispetto alle concentrazioni plasmatiche, le concentrazioni ematiche sono superiori di circa il 20% e quelle raggiunte nel latte materno sono inferiori di circa il 20%. Il farmaco attraversa la barriera placentare.

Metabolismo epatico; biotrasformato nel primo passaggio epatico.

Eliminazione: renale.

La cinetica di eliminazione non varia in pazienti con disfunzioni renali, epatiche, tiroidee o gastrointestinali, ad eccezione dei casi di disfunzione epatica grave acuta o cronica scompensata in cui l'emivita del paracetamolo è risultata prolungata. Nei pazienti con insufficienza renale cronica si osserva accumulo dei metaboliti coniugati del paracetamolo. L'emivita risulta ridotta di circa il 20% nei pazienti in trattamento con farmaci anticonvulsivanti che inducono il sistema microsomiale epatico.

Caffeina.

Assorbimento: buono per os; rapido passaggio nel sistema nervoso centrale e saliva.

Picco dei livelli serici: tra 5 e 90 minuti

Emivita media plasmatica: 4.9 ore (range 1.9- 12.2 ore). Il valore aumenta in gravidanza e in caso di contemporanea assunzione di farmaci o altri agenti metabolizzati dalle ossidasi a funzione mista. Nei soggetti fumatori l'eliminazione risulta più rapida. I neonati eliminano la caffeina in modo estremamente lento: l'emivita media è di circa 103 ore in questa categoria di pazienti.

Legame sieroproteico: circa 35%.

Distribuzione: il volume di distribuzione è di 0.58 L/kg negli adulti. Nei neonati il valore aumenta fino a 0.92 L/kg. La distribuzione è ubiquitaria in tutti i liquidi corporei.

Metabolismo: epatico, tramite le ossidasi a funzione mista.

Eliminazione: renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Acido acetilsalicilico

SPECIE ANIMALE	Via di somministrazione	DL ₅₀
Topo	p.os	1050 mg/Kg
	i.p.	420 mg/Kg
Ratto	p.os	1435 mg/Kg
	i.p	504 mg/Kg
	s.c.	730 mg/Kg
Coniglio	p.os	1800 mg/Kg

	S.c.	700 mg/Kg
--	------	-----------

Sono state dimostrate in vitro diverse alterazioni dello sviluppo di embrioni del ratto in seguito ad esposizione per 48 ore (9.5 - 11.5 giornate di gestazione) a 300 µg/ml di acido salicilico.

Studi in vivo nella ratta gravida hanno dimostrato che il trattamento con 260 mg/kg al giorno somministrati dalla 15° alla 21° giornata di gravidanza ha indotto un prolungamento della gestazione, del travaglio e ha indotto un aumento nella mortalità materna.

Paracetamolo

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

La DL₅₀ nel topo per somministrazione orale è risultata di 338 mg/Kg.

A dosi elevate somministrate in acuto (nell'uomo 250 mg/kg, in altre specie dosi variabili da 150 a 3000 mg/kg) il paracetamolo induce necrosi epatica centrilobulare acuta. L'effetto è dovuto alla formazione di un metabolita elettrofilo che esplica i suoi effetti tossici solo dopo deplezione completa del glutathione.

Il paracetamolo induce metaemoglobinemia e emolisi ossidativa nel cane e nel gatto, ma l'effetto non è stato riscontrato sulla specie umana anche in seguito a sovradosaggio.

Negli studi di tossicità cronica il paracetamolo si è dimostrato meno nefrotossico rispetto ad altri antiinfiammatori non steroidei. E' stata riscontrata l'insorgenza di cataratta e altre alterazioni oculari in alcuni ceppi di topi. Il trattamento con alti dosaggi di paracetamolo ha indotto una elevata incidenza di tumori epatici in topi 1F; il dato non ha trovato conferma in altre analoghe sperimentazioni.

Il paracetamolo somministrato agli animali da laboratorio cronicamente a dosi elevate, può indurre atrofia testicolare e inibizione della spermatogenesi.

Caffeina

SPECIE ANIMALE	Via di somministrazione	SESSO	DL ₅₀
Topo	p.os	maschile	127 mg/Kg
	p.os	femminile	137 mg/Kg
Cavia	p.os	maschile	230 mg/Kg
	p.os	femminile	249 mg/Kg
Ratto	p.os	maschile	355 mg/Kg
	p.os	femminile	247 mg/Kg
Coniglio	p.os	maschile	246 mg/Kg
	p.os	femminile	224 mg/Kg

I dati disponibili non indicano potenziali effetti mutageni della caffeina. La caffeina ad alte dosi si è rivelata teratogena nell'animale da laboratorio: gli studi epidemiologici sulle donne gravide non hanno però confermato questa osservazione.

L'esposizione cronica ad alte dosi di caffeina non aumenta l'incidenza di tumori nell'animale da laboratorio, mentre alcuni dati epidemiologici suggeriscono una relazione tra l'assunzione di caffè e l'incidenza di tumori di vescica, pancreas e ovaie.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Lista degli eccipienti*

Amido di mais, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Silice precipitata

6.2 *Incompatibilità*

Acido acetilsalicilico: esametilentetramina, ioduri di sodio e potassio, idrossidi, carbonati e stearati alcalini, sali di ferro.

Caffeina: tannini.

6.3 *Validità*

36 mesi. La durata di validità si riferisce al prodotto integro, correttamente conservato.

6.4 *Speciali precauzioni per la conservazione*

Conservare a temperatura ambiente.

6.5 *Natura e capacità del contenitore*

Blister in PVC atossico saldato su supporto di alluminio.
Astuccio da 10 compresse.

6.6 *Istruzioni per l'uso*

Nessuna particolare istruzione per l'uso.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (Pavia).

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANTIREUMINA: A.I.C. n° 004172021

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo giugno 2010.

10 DATA DI PARZIALE REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco