

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEO NISIDINA COMPRESSE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene:

principi attivi: acido acetilsalicilico 250 mg, paracetamolo 200 mg, caffeina 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

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 giorno. L'assunzione per via orale deve avvenire a stomaco pieno. Non superare le dosi consigliate, in particolare i pazienti anziani devono attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- NEO NISIDINA non deve inoltre essere usata in caso di ipersensibilità ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico: in particolare i salicilati o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.
- Ulcera gastrica o duodenale attiva.
- Tendenza accertata alle emorragie (per es. emofilia).
- Terzo trimestre di gravidanza.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a sedici anni.
- Adolescenti dai 16 ai 18 anni affetti da varicella o da influenza per il rischio di sindrome di Reye (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti che hanno avuto una reazione di ipersensibilità (allergia) a seguito della somministrazione di salicilati o altri farmaci antinfiammatori non steroidei con sintomi quali, ad esempio: asma, angioedema o orticaria.
- Asma.
- Grave insufficienza epatica.
- Grave insufficienza renale.
- Grave insufficienza cardiaca.
- Trattamento con metotrexato (15 mg per settimana o più).
- Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.
- Grave anemia emolitica.
- NEO NISIDINA è inoltre controindicata in caso di condizioni ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

NEO NISIDINA deve essere usata solo dietro consiglio del medico, il quale dovrà accuratamente valutare il rapporto tra i benefici attesi ed i rischi possibili, in caso di:

- rinite allergica e polipi nasali;

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- disturbi gastrici o duodenali cronici o ricorrenti;
- sospetta ipersensibilità agli analgesici antipiretici o ai farmaci antinfiammatori non steroidei;
- uso abituale di bevande alcoliche;
- alterazione della funzione epatica (per es. dovuto ad abuso cronico di alcol, epatiti);
- insufficienza epatica lieve o moderata;
- sindrome di Gilbert;
- alterazione della funzione renale;
- insufficienza renale lieve o moderata;
- uso concomitante di anticoagulanti orali, antiaggreganti piastrinici, eparina per via sistemica, trombolitici o di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5);
- precedenti episodi di ulcera gastroduodenale;
- precedenti episodi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale;
- programmazione di un intervento chirurgico o di un esame diagnostico invasivo;
- gravidanza (primo e secondo trimestre) (vedere paragrafo 4.6).

L'uso di analgesici (antidolorifici), soprattutto ad alte dosi, può causare mal di testa che non deve essere trattato con dosi maggiori del farmaco.

L'uso corretto di questo medicinale, non espone al rischio di una sindrome da astinenza; è bene sapere, tuttavia, che la brusca interruzione di una terapia prolungata con analgesici ad alte dosi può causare una sindrome da astinenza (per esempio mal di testa, stanchezza, nervosismo), che tipicamente si risolve in pochi giorni. In questi casi l'uso di antidolorifici può essere ripreso solo sotto stretto controllo medico.

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

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico. Se il dolore o la febbre persistono o peggiorano, se si manifestano sintomi nuovi o se sono presenti arrossamenti o gonfiori, si deve consultare un medico perché questi potrebbero essere segni di un aggravamento della patologia in atto.

L'uso abituale di antidolorifici può causare a lungo termine un danno renale permanente che può portare all'insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'acido acetilsalicilico può diminuire l'escrezione di acido urico e scatenare un attacco di gotta in soggetti suscettibili.

L'uso di acido acetilsalicilico può mascherare i segni di una infezione.

Questo medicinale contiene acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina; prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga anch'esso paracetamolo poiché se questo principio attivo è assunto in dosi elevate può causare gravi effetti indesiderati. Per prevenire il sovradosaggio, evitare la somministrazione contemporanea di altri farmaci contenenti paracetamolo.

L'uso contemporaneo di farmaci contenenti antidolorifici o antipiretici (antifebbrili) o antiinfiammatori non steroidei può essere dannoso per la salute. Se si sta già usando uno di questi farmaci NEO NISIDINA può essere assunta solo dopo aver interrotto il precedente trattamento ed aver consultato il medico.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

L'uso non corretto del medicinale (per dosi o per durata superiori e quelle indicate) può provocare gravi danni, particolarmente a carico del fegato, dei reni o del sangue, che potrebbero mettere a rischio la vita del paziente.

Questo medicinale è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a sedici anni ma nel caso si sospetti una infezione virale, quale ad esempio l'influenza, NEO NISIDINA non deve essere usata nemmeno negli adolescenti di età compresa tra i 16 e i 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

In questi soggetti vi è il rischio che si sviluppi la sindrome di Reye, una malattia rara, ma pericolosa per la vita. La sindrome di Reye è caratterizzata da una encefalopatia non infettiva e da insufficienza epatica e tipicamente si manifesta dopo la scomparsa dei segni acuti di una infezione virale (quali varicella o influenza). Le manifestazioni cliniche includono vomito, mal di testa e perdita di coscienza.

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

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

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) dovuta ad acidosi piroglutamica nei pazienti con malattie gravi, quali grave compromissione renale 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene Lattosio - i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico può aumentare gli effetti e il rischio di tossicità di:

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi, alcol: aumento del rischio di effetti indesiderati a livello gastrointestinale (per es. emorragia gastrointestinale);
- glicosidi cardiaci: digossina, digitossina;
- litio;
- antiaggreganti piastrinici, trombolitici, anticoagulanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), uricosurici: aumento del rischio di sanguinamento;
- agenti ipoglicemizzanti, acido valproico, metotrexato.

L'acido acetilsalicilico:

- può diminuire l'effetto di diuretici e antiipertensivi;
- può diminuire l'effetto natriuretico dello spironolattone;
- può inibire l'effetto degli agenti uricosurici (per es. probenecid, sulfipirazone).

Paracetamolo

- Probenecid, salicilammide: ritardano l'eliminazione del paracetamolo con aumento del rischio di tossicità.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- Anticoagulanti orali: aumento del rischio di sanguinamento quando il paracetamolo viene somministrato contemporaneamente per 7 giorni o più.
- L'assorbimento del paracetamolo è ridotto dalla colestiramina.

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

Anche a basse dosi, il paracetamolo può causare danni al fegato se somministrato con farmaci che provocano induzione enzimatica, per esempio alcuni farmaci ipnotici e antiepilettici (glutetimide, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e rifampicina. Lo stesso può verificarsi in caso di abuso di alcol.

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

Farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico, come per esempio la propantelina, riducono la velocità di assorbimento del paracetamolo e ne ritardano l'insorgenza dell'effetto.

Farmaci che, invece, accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, portano ad un aumento della velocità di assorbimento.

L'associazione del paracetamolo con cloramfenicolo può prolungare l'emivita del cloramfenicolo, aumentandone il rischio di tossicità.

L'uso concomitante di paracetamolo e di AZT (zidovudina) potenzia il rischio di neutropenia indotta da quest'ultimo. Pertanto, si dovrebbe assumere NEO NISIDINA insieme ad AZT soltanto sotto controllo del medico.

Si deve prestare cautela quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina in quanto 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).

Caffeina

La caffeina può antagonizzare l'effetto sedativo di diversi farmaci (es. barbiturici, antistaminici). Può anche aumentare l'effetto di tachicardia provocato da altri medicinali (es. simpaticomimetici, tiroxina). I contraccettivi orali, la cimetidina e il disulfiram, rallentano il metabolismo della caffeina nel fegato, i barbiturici ed il fumo lo aumentano. La caffeina riduce la escrezione della teofillina. La somministrazione concomitante di analgesici non aumenta il rischio che si sviluppi dipendenza.

La somministrazione di antibiotici chinolonici può ritardare l'eliminazione della caffeina.

Metamizolo

Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

- Basse dosi di acido acetilsalicilico(fino a 100 mg/die)
Gli studi clinici indicano che le dosi fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- Dosi di 100-500 mg/die di acido acetilsalicilico
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 500 mg/die e oltre di acido acetilsalicilico

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/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 di prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza; il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato stimato 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 embrionale-fetale; Inoltre un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in

animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il farmaco 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, NEO NISIDINA è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

La prolungata assunzione di elevate quantità di caffeina può indurre l'aborto spontaneo o la nascita prematura.

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.

Allattamento

Il paracetamolo e i salicilati vengono escreti nel latte materno. Anche la caffeina è escreta nel latte materno e può influenzare lo stato ed il comportamento del bambino.

Un rischio per il lattante non può essere escluso.

L'uso di NEO NISIDINA durante l'allattamento deve essere evitato.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Occorre decidere se continuare/interrompere l'allattamento oppure continuare/interrompere la terapia con NEO NISIDINA tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con NEO NISIDINA per la madre.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Effetti indesiderati osservati a seguito della somministrazione di NEO NISIDINA.

In pazienti trattati nel corso di studi clinici controllati verso placebo con un'associazione a dose fissa di paracetamolo, acido acetilsalicilico e caffeina, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, basati sull'esperienza di 1143 pazienti.

Disturbi psichiatrici: comunemente si può presentare nervosismo; raramente si può presentare agitazione.

Patologie del sistema nervoso: comunemente si possono presentare vertigini; raramente si può presentare tremore.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: raramente possono presentarsi vertigini.

Patologie cardiache: non comunemente possono presentarsi palpitazioni; raramente può verificarsi tachicardia.

Patologie gastrointestinali: comunemente possono presentarsi dolore addominale, dispepsia, nausea; non comunemente può presentarsi vomito; raramente possono verificarsi diarrea, esofagite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: raramente può presentarsi iperidrosi (aumentata sudorazione).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: raramente può presentarsi fatica.

Per ogni singolo principio attivo della NEO NISIDINA, i possibili effetti indesiderati sono riportati di seguito:

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico può provocare disturbi epigastrici, nausea, vomito, ulcere gastroduodenali e gastrite erosiva che può portare a sanguinamento gastrointestinale grave. Tali effetti sono più probabilmente correlati alle dosi alte sebbene possano manifestarsi anche a basse dosi.

Quando si usano prodotti contenenti acido acetilsalicilico per periodi prolungati, può verificarsi anemia da carenza di ferro a causa del ripetersi di sanguinamenti nel tratto digerente.

Occasionalmente, possono manifestarsi reazioni allergiche (broncocostrizione, reazioni cutanee).

Patologie del sistema emolinfopoietico: frequenza non disponibile: aumentato rischio di sanguinamento (per esempio epistassi, gengivorragia) a causa dell'effetto antiaggregante che perdura per diversi giorni dalla sospensione del trattamento, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità (inclusa ipotensione, dispnea, shock anafilattico, edema angioneurotico).

Patologie endocrine: molto raramente può verificarsi ipoglicemia.

Patologie del sistema nervoso: frequenza non disponibile: mal di testa, sonnolenza, confusione.

Patologie dell'occhio: frequenza non disponibile: disturbi visivi.

Patologie dell'orecchio: frequenza non disponibile: indebolimento dell'udito, tinnito (suono o rumore percepito dal paziente ma non generato dall'ambiente esterno), vertigini.

Patologie gastrointestinali: non comunemente può presentarsi diarrea; raramente può verificarsi ulcera gastrointestinale e sanguinamento; molto raramente può verificarsi perforazione gastrointestinale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Patologie epatobiliari: molto raramente si possono avere aumento delle transaminasi, disturbi della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del sottocutaneo: molto raramente si possono presentare gravi disturbi della cute (incluso eritema multiforme).

Patologie renali e urinarie: molto raramente si possono presentare disturbi della funzionalità renale.

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali: prolungamento della gravidanza e del travaglio.

Paracetamolo

Patologie del sistema emolinfopoietico: molto raramente si possono presentare alterazioni dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia (diminuzione del numero delle piastrine, globuli bianchi, o di tutti gli elementi del sangue, globuli rossi inclusi).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: acidosi metabolica con gap anionico elevato (frequenza "non nota" (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)).

Disturbi del sistema immunitario: molto raramente si possono presentare reazioni di ipersensibilità quali ad esempio eritema, orticaria, nausea, edema di Quincke, gonfiore, dispnea (difficoltà a respirare), e shock anafilattico.

Patologie respiratorie, toraciche e del mediastiniche: molto raramente si possono presentare broncospasmo nei soggetti allergici ai farmaci antinfiammatori non steroidei.

Patologie epatobiliari: raramente si può avere un aumento delle transaminasi.

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi rari casi di eruzioni cutanee su base allergica e casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, pancitopenia, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

In casi di iperdosaggio, per la presenza di paracetamolo, si può provocare citolisi epatica, che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

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 glutazione.

Caffeina

La caffeina è uno stimolante del sistema nervoso centrale e può causare agitazione, insonnia, tremore, sintomi dispeptici e tachicardia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.9. Sovradosaggio

Persone anziane, bambini piccoli, pazienti con disturbi epatici, alcolisti o persone malnutrite, così come pazienti che assumono contemporaneamente farmaci induttori enzimatici presentano un maggior rischio di intossicazione, anche con esito fatale.

Sintomi

L'ingestione di dosi eccessive di paracetamolo può provocare dopo 24-48 ore segni di tossicità identificabile in disfunzione epatica dovuta alla necrosi delle cellule epatiche fino al coma epatico, anche con esito fatale. Indipendentemente da questi fenomeni sono state descritte anche lesioni renali dovute a necrosi dei tubuli.

I sintomi dell'intossicazione da paracetamolo si manifestano in diverse fasi. Nella prima fase (1° giorno) i segni sono nausea, vomito, sudorazione, sonnolenza e una sensazione generale di malessere. Dopo un temporaneo miglioramento soggettivo, nella seconda fase (il terzo o quarto giorno) tendono a comparire un considerevole aumento dei valori della transaminasi, ittero, disturbi della coagulazione, ipoglicemia con possibile passaggio al coma epatico.

I sintomi della tossicità da moderata ad acuta dell'acido acetilsalicilico sono: iperventilazione, tinnito, nausea, vomito, alterazione della vista e dell'udito, vertigini e stati confusionali. In caso di avvelenamento grave si possono osservare delirio, tremore, convulsioni, dispnea, sudorazione, sanguinamenti, disidratazione, disturbi dell'equilibrio acido-basico e della composizione elettrolitica del plasma, ipertermia e coma.

I primi sintomi di un sovradosaggio acuto da caffeina sono normalmente tremore e agitazione. Questi sono seguiti da nausea, vomito, tachicardia e confusione. I sintomi causati da una grave intossicazione possono essere delirio, crisi, tachicardia sopraventricolare e ventricolare, ipocalemia e iperglicemia.

Terapia

Il trattamento deve iniziare con le normali terapie (p. es. carbone attivo, lavanda gastrica). La diuresi forzata non deve essere utilizzata dal momento che non aumenta l'escrezione di salicilato e può causare edema polmonare. Si possono somministrare infusioni di soluzioni di bicarbonato di sodio e di cloruro di potassio.

Il metabolita citotossico del paracetamolo può essere neutralizzato se possibile nelle prime 8-12 ore dall'intossicazione tramite somministrazione endovenosa di farmaci donatori del gruppo SH, quali l'acetilcisteina che dovrebbe essere utilizzata ai primi sintomi dell'intossicazione.

È raccomandabile effettuare test seriali della concentrazione plasmatica di paracetamolo e della funzione epatica.

La concentrazione plasmatica sia di acido acetilsalicilico che di paracetamolo può essere ridotta con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici e antipiretici.

Codice ATC: N02BE51 Paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici.

L'acido acetilsalicilico ha azione analgesica, antipiretica e antinfiammatoria. Tali proprietà risultano principalmente dagli effetti del farmaco sulla biosintesi delle prostaglandine. Mentre l'effetto analgesico dell'acido acetilsalicilico è mediato principalmente da un'azione a livello periferico, l'effetto antipiretico dell'acido acetilsalicilico viene mediato tramite una azione diretta sui centri termoregolatori cerebrali. L'acido acetilsalicilico inibisce anche l'aggregazione piastrinica grazie al suo effetto inibitore sulla ciclo-ossigenasi dei trombociti.

Paracetamolo

Il paracetamolo ha una pronunciata azione analgesica centrale, oltre che esercitare un effetto antipiretico diretto.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Caffeina

La caffeina è un lieve stimolante ed ha proprietà analgesiche.

Associazione

L'acido acetilsalicilico e il paracetamolo hanno azioni complementari che danno effetti analgesici additivi.

L'aggiunta di caffeina aumenta l'effetto analgesico dell'acido acetilsalicilico e del paracetamolo di circa il 40%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Acido acetilsalicilico

Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico non dissociato, viene assorbito nello stomaco e nell'intestino e viene in parte idrolizzato in salicilato a livello della parete intestinale. Dopo l'assorbimento, l'acido acetilsalicilico è rapidamente convertito in salicilato ma nei primi 20 minuti dalla somministrazione orale, nel plasma prevale l'acido acetilsalicilico. L'acido acetilsalicilico si lega alle proteine del plasma e viene ampiamente distribuito. Le concentrazioni plasmatiche di acido acetilsalicilico diminuiscono rapidamente quando aumentano le concentrazioni plasmatiche di salicilato. L'emivita plasmatica dell'acido acetilsalicilico è di circa 15 minuti; quella del salicilato è di 2-3 ore a basse dosi. I salicilati si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e vengono rapidamente distribuiti a livello tissutale.

I salicilati passano nel latte materno e attraversano la placenta. I salicilati, formati dalla rapida scissione dell'acido acetilsalicilico, vengono eliminati principalmente attraverso il metabolismo epatico. I principali metaboliti sono l'acido salicilurico, il glicuronide salicilfenolico, il glicuronide acilsalicilico, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. La via metabolica che porta alla formazione dell'acido salicilurico e del glicuronide salicilfenolico, si satura facilmente seguendo la cinetica di Michaelis-Menten; le vie metaboliche alternative sono i processi di primo passaggio. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di salicilato in stato di equilibrio aumentano in maniera non proporzionale alla dose. Fino a una dose di 325 mg, l'acido acetilsalicilico viene eliminato per un processo di primo passaggio e l'emivita dei salicilati nel siero è di circa 2-3 ore; a dosi superiori, l'emivita aumenta a 15-30 ore.

Dopo una dose di 250 mg di acido acetilsalicilico, l'emivita plasmatica era di 2,8 ore; con una dose di 1 g, l'emivita sale a 5 ore, con una dose di 2 g, l'emivita sale a 9 ore.

Il salicilato viene anche escreto invariato nell'urina; la quantità escreta per questa via aumenta all'aumentare della dose e dipende anche dal pH delle urine, dato che nelle urine alcaline viene escreto circa il 30% della dose, contro il 2% della dose nelle urine acide.

Paracetamolo

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente dall'intestino tenue; il picco plasmatico si verifica dopo circa 0,5-2 ore dall'ingestione. Il farmaco viene distribuito rapidamente e uniformemente nei tessuti e attraversa la barriera ematoencefalica. La biodisponibilità assoluta varia fra il 65% e l'89%, indicando un effetto di primo passaggio di circa il 20-40%. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità.

Il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente in acido glicuronico coniugato (circa il 60%) e acido solforico coniugato (circa il 35%), che vengono escreti completamente per via urinaria entro 24 ore. Meno del 5% del farmaco assunto viene escreto invariato. La clearance totale è di circa 350 ml/min.

L'emivita plasmatica è di circa 1-3 ore a dosi terapeutiche. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata nei bambini e la via metabolica predominante è la solfato-coniugazione. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata anche nell'epatopatia cronica.

Il legame con le proteine del plasma è basso (circa il 5%) a dosi terapeutiche.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Caffeina

La caffeina è assorbita velocemente e completamente con una emivita di assorbimento di circa 10 minuti, il picco di concentrazione è raggiunto in circa 30-40 minuti.

La caffeina si distribuisce nella maggior parte dei tessuti, attraversa la barriera ematoencefalica, la placenta ed è presente nel latte materno.

Il legame con le proteine è relativamente basso (30-40%).

L'emivita di eliminazione è abbastanza variabile (3-10 ore). La caffeina e i suoi metaboliti (xantina e derivati degli acidi urici) sono escreti principalmente attraverso i reni (86% della dose nelle 48 ore).

Associazione

L'associazione consente di ottenere l'effetto terapeutico con dosi relativamente basse dei singoli componenti, così non si è osservata una saturazione dei processi di eliminazione con il rischio di prolungate emivite o di tossicità. L'assorbimento di tutti i componenti è rapido e sono compatibili nei riguardi delle proprietà farmacocinetiche. Non sono state osservate interazioni.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta orale (DL50) in roditori e non roditori oscilla fra 920 e 4000 mg/kg per l'acido acetilsalicilico, fra 760 e 3900 mg/kg per il paracetamolo e fra 155 e 2300 mg/kg per la caffeina. I principali segni di tossicità nell'animale sono emorragia e ulcere gastriche per l'acido acetilsalicilico, danni epatici con necrosi centrolobulare per il paracetamolo, e alterazioni del SNC e cardiovascolare per la caffeina. Per l'associazione acido acetilsalicilico e paracetamolo non è dimostrata una tossicità acuta sinergica. Non sono disponibili dati per la triplice associazione acido acetilsalicilico/paracetamolo/caffeina.

Nell'uomo, si è osservata intossicazione acuta da acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina. La dose letale per l'acido acetilsalicilico è di 10 g e per il paracetamolo (epatossicità) è di circa 10 g. Il sovradosaggio di caffeina provoca agitazione, tremore e tachicardia.

Dosi elevate di acido acetilsalicilico e/o paracetamolo, quando siano somministrate per un lungo periodo, possono portare a lesioni renali (necrosi papillare o tubulare), ulcere gastrointestinali ed emorragie (acido acetilsalicilico) e nefrite interstiziale ed effetti epatotossici (paracetamolo). In uno studio di 26 settimane nel ratto sulla tossicità cronica con acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina, si sono avuti segni di tossicità gastrointestinale acido acetilsalicilico - mediata (erosioni), anche con episodi di mortalità ma senza un potenziamento della nefrotossicità in rapporto alla somministrazione dei singoli componenti. È inoltre risultato evidente che la cinetica dell'acido acetilsalicilico e del paracetamolo non è influenzata dall'associazione dei due farmaci o dall'aggiunta della caffeina.

Una recente rivalutazione del razionale scientifico e di sicurezza che include la nefrotossicità degli analgesici co-formulati che contengono caffeina, fatta da un gruppo internazionale di esperti comprendenti epidemiologi, nefrologi, tossicologi, patologi e clinici, ha concluso che i dati attuali nell'uomo e nell'animale non sostengono il sospetto che gli analgesici a base di acido acetilsalicilico e paracetamolo, co-formulati con la caffeina, hanno un rischio maggiore di causare nefropatia analgesico-associata (NAA) rispetto all'anestetico singolo o agli anestetici senza caffeina.

Non vi è la prova che la caffeina abbia un potenziale additivo di assuefazione o di abuso per sostenere un uso analgesico.

Ricerche riguardanti la genotossicità e la carcinogenicità dell'acido acetilsalicilico e della caffeina non hanno rivelato alcun potenziale specifico. Contrariamente a precedenti studi sulla genotossicità e la cancerogenicità, secondo i dati più recenti, in accordo al più recente NTP (National Toxicology Program), il paracetamolo viene classificato come prodotto non genotossico e non carcinogeno.

Studi retrospettivi nell'uomo non hanno mostrato alcuna associazione fra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di malformazioni. Non vi sono segnalazioni di malformazioni indotte dal paracetamolo e dall'acido ascorbico negli animali e nell'uomo. Per quanto riguarda la

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

caffeina, sono stati riscontrati nei ratti segnali di inibizione dello sviluppo del sistema scheletrico causati da disturbi emodinamici materni derivati da sovradosaggio. Tuttavia non sono mai stati osservati effetti teratogenici indotti dalla caffeina.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti:

Amido di mais, lattosio, acido stearico.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in AL/PVC/PVDC bianco opaco.

NEO NISIDINA COMPRESSE, Confezioni:

Astuccio da 1 compressa

Astuccio da 2 compresse

Astuccio da 4 compresse

Astuccio da 8 compresse

Astuccio da 10 compresse

Astuccio da 12 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Premere la compressa dall'alto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharm@idea S.r.l

Via del Commercio, 5

25039 Travagliato (Brescia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEO NISIDINA COMPRESSE: 1 compressa A.I.C. n. 004558134

NEO NISIDINA COMPRESSE: 2 compresse A.I.C. n. 004558146

NEO NISIDINA COMPRESSE: 4 compresse A.I.C. n. 004558159

NEO NISIDINA COMPRESSE: 8 compresse A.I.C. n. 004558161

NEO NISIDINA COMPRESSE: 10 compresse A.I.C. n. 004558173

NEO NISIDINA COMPRESSE: 12 compresse A.I.C. n. 004558185

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1-2-10 compresse: 17.02.1951

4-8-12 compresse: 14.02.1972

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Rinnovo: 01.06.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEO NISIDINA Compresse effervescenti con vitamina C

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa effervescente contiene: acido acetilsalicilico 300 mg, paracetamolo mg 200, acido ascorbico (vitamina C) mg 300.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi dell'influenza e delle sindromi da raffreddamento. Trattamento sintomatico di mal di testa, nevralgie, mal di denti, dolori mestruali e dolori articolari.

4.2. Dose, Modo e Tempo di somministrazione

Adulti: da 1 a 4 compresse effervescenti di NEO NISIDINA al dì.

NON SUPERARE LE DOSI CONSIGLIATE: in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopra indicati.

NEO NISIDINA deve essere sempre sciolta in 1/2 bicchiere d'acqua prima dell'uso. L'assunzione del prodotto deve avvenire a stomaco pieno.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
NEO NISIDINA non deve essere usata in caso di ipersensibilità ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico: in particolare i salicilati o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.
- Ulcera gastrica o duodenale attiva.
- Tendenza accertata alle emorragie (per es. emofilia).
- Terzo trimestre di gravidanza.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a sedici anni.
- Adolescenti dai 16 ai 18 anni affetti da varicella o da influenza per il rischio della sindrome di Reye (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti che hanno avuto una reazione di ipersensibilità (allergia) a seguito della somministrazione di salicilati o altri farmaci antinfiammatori non steroidei con sintomi quali, ad esempio: asma angioedema o orticaria.
- Asma.
- Grave insufficienza epatica.
- Grave insufficienza renale.
- Grave insufficienza cardiaca.
- Trattamento con metotrexato (15 mg per settimana o più).
- Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.
- Grave anemia emolitica.
- NEO NISIDINA è inoltre controindicata in caso di condizioni ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 4.4).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

NEO NISIDINA deve essere usata solo dietro consiglio del medico, il quale dovrà accuratamente valutare il rapporto tra i benefici attesi ed i rischi possibili, in caso di:

- rinite allergica e polipi nasali;
- disturbi gastrici o duodenali cronici o ricorrenti;
- sospetta ipersensibilità agli analgesici antipiretici o ai farmaci antinfiammatori non steroidei;
- uso abituale di bevande alcoliche;
- alterazione della funzione epatica (per es. dovuto ad abuso cronico di alcol, epatiti);
- insufficienza epatica lieve o moderata;
- sindrome di Gilbert;
- alterazione della funzione renale;
- insufficienza renale lieve o moderata;
- uso concomitante di: anticoagulanti orali, antiaggreganti piastrinici, eparina per via sistemica, trombolitici o di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5);
- precedenti episodi di ulcera gastroduodenale;
- precedenti episodi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale;
- programmazione di un intervento chirurgico o di un esame diagnostico invasivo;
- gravidanza (primo e secondo trimestre) (vedere paragrafo 4.6).

L'uso di analgesici (antidolorifici), soprattutto ad alte dosi, può causare mal di testa che non deve essere trattato con dosi maggiori del farmaco.

L'uso corretto di questo medicinale, non espone al rischio di una sindrome da astinenza; è bene sapere, tuttavia, che la brusca interruzione di una terapia prolungata con analgesici ad alte dosi può causare sindrome da astinenza (per esempio mal di testa, stanchezza, nervosismo), che tipicamente si risolve in pochi giorni. In questi casi l'uso dell'antidolorifico può essere ripreso solo sotto stretto controllo medico.

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

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico. Se il dolore o la febbre persistono o peggiorano, se si manifestano sintomi nuovi o se sono presenti arrossamenti o gonfiori, si deve consultare un medico perché questi potrebbero essere segni di un aggravamento della patologia in atto.

L'uso abitudinario di antidolorifici può portare a lungo termine a danno renale permanente che può portare all'insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

L'acido acetilsalicilico può diminuire l'escrezione di acido urico e scatenare un attacco di gotta in soggetti suscettibili.

L'uso di acido acetilsalicilico può mascherare i segni di un'infezione.

Questo medicinale contiene acido acetilsalicilico, paracetamolo e vitamina C; prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga anch'esso paracetamolo poiché se questo principio attivo è assunto in dosi elevate può causare gravi effetti indesiderati. Per prevenire il sovradosaggio, evitare la somministrazione contemporanea di altri farmaci contenenti paracetamolo.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

L'uso contemporaneo di farmaci contenenti antidolorifici o antipiretici (antifebbrili) o antinfiammatori non steroidei può essere dannoso per la salute. Se si sta già usando uno di questi farmaci NEO NISIDINA può essere assunta solo dopo aver interrotto il precedente trattamento ed aver consultato il medico.

L'uso non corretto del medicinale (per dosi o per durata superiori e quelle indicate) può provocare gravi danni, particolarmente a carico del fegato, dei reni o del sangue, che potrebbero mettere a rischio la vita del paziente.

Questo medicinale è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a sedici anni ma nel caso si sospetti una infezione virale, quale ad esempio l'influenza, NEO NISIDINA non deve essere usata nemmeno negli adolescenti di età compresa tra i 16 e i 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

In questi soggetti vi è il rischio di sviluppo della sindrome di Reye, una sindrome rara, ma pericolosa per la vita. La sindrome di Reye è caratterizzata da una encefalopatia non infettiva e da insufficienza epatica, e tipicamente si manifesta dopo la scomparsa dei segni acuti di una affezione virale (quali varicella o influenza). Le manifestazioni cliniche includono vomito, mal di testa e perdita di coscienza.

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

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

L'impiego preoperatorio della vitamina C può ostacolare l'emostasi intraoperatoria.

La vitamina C, inoltre, a dosaggi più alti di quelli consigliati, sono stati riferiti cefalea e disturbi gastrointestinali; inoltre può interferire, ad alte dosi, sui risultati di alcuni tests diagnostici (in particolare la ricerca di glucosio nelle urine con mezzi non specifici).

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) dovuta ad acidosi piroglutamica nei pazienti con malattie gravi, quali grave compromissione renale e sepsi, o in pazienti con malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene Lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Il medicinale contiene circa 440 mg di sodio per ogni compressa. Da tenere in considerazione in persone con una ridotta funzione renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico può aumentare gli effetti e il rischio di tossicità di:

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi, alcol: aumento del rischio di effetti indesiderati a livello gastrointestinale (per es. emorragia gastrointestinale);
- glicosidi cardiaci: digossina, digitossina;
- litio;

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- antiaggreganti piastrinici, trombolitici, anticoagulanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), uricosurici: aumentano il rischio di sanguinamento;
- agenti ipoglicemizzanti, acido valproico, metotressato.

L'acido acetilsalicilico:

- può diminuire l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi;
- può diminuire l'effetto natriuretico dello spironolattone;
- può inibire l'effetto degli agenti uricosurici (per es. probenecid, sulfipirazone).

Paracetamolo

- Probenecid, salicilammide: ritardano l'eliminazione del paracetamolo con aumentato rischio di tossicità;
- Anticoagulanti orali: aumentano il rischio di sanguinamento quando il paracetamolo viene somministrato contemporaneamente per 7 giorni o più;
- L'assorbimento del paracetamolo è ridotto dalla colestiramina.

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

Anche a basse dosi, il paracetamolo può causare danno al fegato se somministrato con farmaci che provocano induzione enzimatica, per esempio alcuni farmaci ipnotici e antiepilettici (glutetimide, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e rifampicina. Lo stesso può verificarsi in caso di abuso di alcol.

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

Farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico, come per esempio la propantelina, riducono la velocità di assorbimento del paracetamolo e ne ritardano l'insorgenza dell'effetto.

Farmaci che, invece, accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, portano ad un aumento della velocità di assorbimento.

L'associazione del paracetamolo con cloramfenicolo può prolungare l'emivita del cloramfenicolo, aumentandone il rischio di tossicità.

L'uso concomitante di paracetamolo e di AZT (zidovudina) potenzia il rischio di neutropenia indotta da quest'ultimo. Pertanto, si dovrebbe assumere NEO NISIDINA insieme ad AZT soltanto sotto controllo del medico.

Si deve prestare cautela quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina in quanto 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).

Metamizolo

Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Gravidanza

- Basse dosi di acido acetilsalicilico (fino a 100 mg/die)
Gli studi clinici indicano che le dosi fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico.
- Dosi di 100-500 mg/die di acido acetilsalicilico
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 500 mg/die e oltre di acido acetilsalicilico
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 di prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza; Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato stimato 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 della sintesi di prostaglandine, durante il periodo organo genetico.
Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il farmaco 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, NEO NISIDINA è controindicata 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.

Allattamento

Il paracetamolo e i salicilati e la Vitamina C vengono escreti nel latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso.

L'uso di NEO NISIDINA durante l'allattamento deve essere evitato.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Occorre decidere se continuare/interrompere l'allattamento oppure continuare/interrompere la terapia con NEO NISIDINA tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con NEO NISIDINA per la madre.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In una casistica di 538 pazienti trattati nel corso di studi clinici controllati verso placebo con un'associazione a dose fissa di paracetamolo e acido acetilsalicilico, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati. Disturbi psichiatrici: comunemente si può presentare ansia; raramente si possono presentare disturbi psicotici.

Patologie del sistema nervoso, dell'orecchio e del labirinto: raramente si possono presentare vertigini.

Patologie gastrointestinali: dolore addominale e nausea sono abbastanza comuni; il vomito è poco comune; raramente possono verificarsi diarrea e flatulenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: raramente può presentarsi iperidrosi (aumentata sudorazione).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: raramente può presentarsi debolezza.

Per ogni singolo principio attivo della NEO NISIDINA, i possibili effetti indesiderati sono riportati di seguito:

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico può provocare disturbi epigastrici, nausea, vomito, ulcere gastroduodenali e gastrite erosiva che può portare a sanguinamento gastrointestinale grave. Tali effetti sono più probabilmente correlati alle dosi alte sebbene possano manifestarsi anche a basse dosi.

Quando si usano prodotti contenenti acido acetilsalicilico per periodi prolungati, può verificarsi anemia da carenza di ferro a causa del ripetersi di sanguinamenti nel tratto digerente.

Occasionalmente, possono manifestarsi reazioni allergiche (broncocostrizione, reazioni cutanee).

Patologie del sistema emolinfopoietico: frequenza non disponibile: aumentato rischio di sanguinamento (per esempio epistassi, gengivorragia) a causa dell'effetto antiaggregante che perdura per diversi giorni dalla sospensione del trattamento, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità (inclusa ipotensione, dispnea, shock anafilattico, edema angioneurotico).

Patologie endocrine: molto raramente può verificarsi ipoglicemia.

Patologie del sistema nervoso: frequenza non disponibile: mal di testa, sonnolenza, confusione.

Patologie dell'occhio: frequenza non disponibile: disturbi visivi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: frequenza non disponibile: indebolimento dell'udito, tinnito (suono o rumore percepito dal paziente ma non generato dall'ambiente esterno), vertigini.

Patologie gastrointestinali: non comunemente può presentarsi diarrea; raramente può verificarsi ulcera gastrointestinale e sanguinamento; molto raramente può verificarsi perforazione gastrointestinale.

Patologie epatobiliari: molto raramente si possono avere aumento delle transaminasi, disturbi della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del sottocutaneo: molto raramente si possono presentare gravi disturbi della cute (incluso eritema multiforme).

Patologie renali ed urinarie: molto raramente si possono presentare disturbi della funzionalità renale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali: prolungamento della gravidanza e del travaglio.

Paracetamolo

Patologie del sistema emolinfopoietico: molto raramente si possono presentare alterazioni dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia (diminuzione del numero delle piastrine, globuli bianchi, o di tutti gli elementi del sangue, globuli rossi inclusi). Disturbi del metabolismo e della nutrizione: acidosi metabolica con gap anionico elevato (frequenza "non nota" (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario: molto raramente si possono presentare reazioni di ipersensibilità quali ad esempio eritema, orticaria, nausea, edema di Quincke, gonfiore, dispnea (difficoltà a respirare) e shock anafilattico.

Patologie respiratori, toracici e del mediastino: molto raramente si possono presentare broncospasmo nei soggetti allergici ai farmaci antinfiammatori non steroidei.

Patologie epatobiliari: raramente si può avere un aumento delle transaminasi.

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi rari casi di eruzioni cutanee su base allergica e casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, pancitopenia, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

In casi di iperdosaggio, per la presenza di paracetamolo, si può provocare citolisi epatica, che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.

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.

Vitamina C

Reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo e respiratorio sono state osservate raramente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Persone anziane, bambini piccoli, pazienti con disturbi epatici, alcolisti o persone malnutrite, così come pazienti che assumono contemporaneamente farmaci induttori enzimatici presentano un maggior rischio di intossicazione, anche con esito fatale.

Sintomi

L'ingestione di dosi eccessive di paracetamolo può provocare dopo 24-48 ore segni di tossicità identificabile in disfunzione epatica dovuta alla necrosi delle cellule epatiche fino al coma epatico, anche con esito fatale. Indipendentemente da questi fenomeni sono state descritte anche lesioni renali dovute a necrosi dei tubuli.

I sintomi dell'intossicazione da paracetamolo si manifestano in diverse fasi. Nella prima fase (1° giorno) i segni sono nausea, vomito, sudorazione, sonnolenza e una sensazione generale di malessere. Dopo un temporaneo miglioramento soggettivo, nella seconda fase (il terzo o quarto giorno) tendono a comparire un considerevole aumento dei valori della transaminasi, ittero, disturbi della coagulazione, ipoglicemia con possibile passaggio al coma epatico.

I sintomi della tossicità da moderata ad acuta dell'acido acetilsalicilico sono: iperventilazione, tinnito, nausea, vomito, alterazione della vista e dell'udito, vertigini e stati confusionali. In caso di avvelenamento grave si possono osservare delirio, tremore, convulsioni, dispnea, sudorazione, sanguinamenti, disidratazione, disturbi dell'equilibrio acido-basico e della composizione elettrolitica del plasma, ipertermia e coma.

Terapia

Il trattamento deve iniziare con le normali terapie (p. es. carbone attivo, lavanda gastrica). La diuresi forzata non deve essere utilizzata dal momento che non aumenta l'escrezione di salicilato e può causare edema polmonare. Si possono somministrare infusioni di soluzioni di bicarbonato di sodio e di cloruro di potassio.

Il metabolita citotossico del paracetamolo può essere neutralizzato se possibile nelle prime 8-12 ore dall'intossicazione tramite somministrazione endovenosa di farmaci donatori del gruppo SH, quali l'acetilcisteina che dovrebbe essere utilizzata ai primi sintomi dell'intossicazione.

È raccomandabile effettuare test seriali della concentrazione plasmatica di paracetamolo e della funzione epatica.

La concentrazione plasmatica sia di acido acetilsalicilico che di paracetamolo può essere ridotta con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici e antipiretici.

Codice ATC: N02BE51 Paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici.

La Neo Nisidina è un preparato costituito da una associazione di acido acetilsalicilico, paracetamolo ed acido ascorbico.

L'associazione di un antiflogistico-analgesico come l'aspirina, con un analgesico della stessa classe come il paracetamolo è ben nota e ampiamente utilizzata nella comune pratica della terapia del dolore, in particolare della cefalea.

Il "razionale" che sta alla base di questo tipo di preparati è quello di associare un'attività analgesica ed antipiretica intensa, un'azione terapeutica di norma immediata e duratura, con effetti collaterali fortemente diminuiti od annullati.

Parimenti risulta ben convalidata l'utilità di associare a queste sostanze la vitamina C.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico è assorbito rapidamente dallo stomaco e dall'intestino, lentamente dal retto.

L'acido acetilsalicilico viene idrolizzato da una esterasi ad acido salicilico, che può venire escreto

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

come tale, oppure coniugato come estere glucuronico o fenolico, od infine coniugato con glicina: questa ultima via metabolica è prevalente.

Paracetamolo

Il paracetamolo viene assorbito agevolmente a livello gastroenterico e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 1-2 ore dall'assunzione orale. Circa il 50% del farmaco contrae legami con le proteine plasmatiche: il suo $t_{1/2}$ si aggira sulle 2 ore. Il paracetamolo viene in massima parte glucurono-coniugato, ma va anche incontro a solfato-coniugazione epatica. I metaboliti provenienti dai suddetti processi sono inattivi. In misura minore si forma un metabolita di ossidazione ritenuto responsabile di danno epatico a sovradosaggi tali da saturare i meccanismi epatici di neutralizzazione mediante glutazione.

Acido ascorbico

L'acido ascorbico è prontamente assorbito dal tratto gastrointestinale ed i livelli sierici aumentano proporzionalmente con la quantità di sostanza assunta. L'acido ascorbico è ampiamente distribuito nell'organismo. La quantità presente nel corpo in condizioni di salute supera gli 1,5 g, la concentrazione è più elevata nei leucociti e nelle piastrine che non negli eritrociti e nel plasma. L'acido ascorbico in eccesso rispetto al fabbisogno viene eliminato rapidamente nell'urina e la sua eliminazione è usualmente accompagnata da diuresi moderata. L'acido ascorbico sarebbe parzialmente metabolizzato come solfato. L'escrezione avviene sotto forma di ossalato e di acido deidroascorbico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 per somministrazione orale nel ratto Wistar per il paracetamolo è 3710 ± 830 mg/kg.

Per quanto si riferisce all'acido acetilsalicilico, i valori di DL 50 ottenuti in diversi studi oscillano fra 1360 e 2000 mg/kg.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli Eccipienti

Sodio bicarbonato, acido citrico, lattosio, aroma limone, saccarina sodica, polivinilpirrolidone, acido fumarico.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non vede essere miscelato con altri prodotti.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Il preparato è sensibile all'umidità. Nel tappo del tubetto è contenuto un essiccante per proteggere le compresse dall'umidità esterna; pertanto la confezione deve essere ogni volta accuratamente richiusa.

Conservare al di sotto dei 30°C, nel contenitore originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Tubo di polipropilene, bianco, stampato, con tappo di polietilene con essiccante.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse effervescenti: A.I.C. n. 004558197
20 compresse effervescenti: A.I.C. n. 004558209

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27.04.1991 / 01.06.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO