

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIRDEX 0.50 mg /100 mg / 250 mg supposte

VIRDEX 2 mg / 100 mg / 250 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*VIRDEX 0.50 mg /100 mg / 250 mg supposte*

ogni supposta contiene:

Principi attivi:

Ergotamina Tartrato	0.5 mg
Caffeina	100 mg
Aminofenazone	250 mg

*VIRDEX 2 mg / 100 mg / 250 mg supposte*

ogni supposta contiene:

Principi attivi:

Ergotamina tartrato	2 mg
Caffeina	100 mg
Aminofenazone	250 mg

Eccipienti:

per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nella terapia sintomatica dell'attacco acuto di emicrania.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*VIRDEX 0.50 mg /100 mg / 250 mg supposte*

1 supposta al primo avvertimento dell'attacco di emicrania, seguita da 1 supposta a distanza di un'ora, fino ad un totale giornaliero di 5 supposte nei casi acuti.

La dose massima settimanale è di 8 supposte. L'intervallo minimo tra un ciclo di trattamento e quello successivo deve essere non inferiore a 4 giorni. Si raccomanda di non superare due cicli di trattamento in un mese.

*VIRDEX 2 mg / 100 mg / 250 mg supposte*

1 supposta al primo avvertimento dell'attacco di emicrania, seguita da 1 supposta a distanza di un'ora, fino ad un totale giornaliero di 3 supposte nei casi acuti.

La dose massima settimanale è di 5 supposte. L'intervallo minimo tra un ciclo di trattamento e quello successivo deve essere non inferiore a 4 giorni. Si raccomanda di non superare due cicli di trattamento in un mese.

Non superare le dosi consigliate.

#### 4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- malattie vascolari periferiche,
- malattie delle coronarie,
- severa insufficienza cardiaca
- ipertensione,
- storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento)
- alterazione della funzione renale ed epatica,
- gravidenza ed allattamento,
- sepsi,
- granulocitopenia e porfiria acuta intermittente,
- insufficienza della glucosio - 6 fosfato - deidrogenasi,

– bambini al di sotto dei 12 anni.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In soggetti ipersensibili, dosi elevate o prolungate del prodotto possono determinare danni a carico del sangue.

Si consiglia di evitare l'assunzione contemporanea di alcool, in quanto può essere potenziato l'effetto di quest'ultimo.

L'occasionale colorazione rossa delle urine non ha carattere patologico, essa infatti è dovuta alla presenza dell'acido rubazonico, metabolita innocuo dei pirazolonici.

Dopo breve periodo di trattamento senza risultato, il paziente deve essere rivalutato.

L'uso di VIRDEX deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5 e sotto).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono VIRDEX il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. VIRDEX deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari: studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio, infarto del miocardio o ictus). Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per escludere un rischio simile per Aminofenazone quando esso è somministrato alla dose giornaliera di massimo 5 supposte.

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

E' possibile che l'impiego simultaneo di troleandomicina, di eritrocina, di josamicina, di propranololo e di ergotamina possa determinare costrizione periferica. Il prodotto può interagire inoltre con alcool, alcuni ipoglicemizzanti (acetoesamide, clorpropamide, tolbutamide), anticoagulanti (warfarin), fenitoina.

Si consiglia di evitare l'assunzione contemporanea di alcool, in quanto può essere potenziato l'effetto di quest'ultimo.

**Corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

**Anticoagulanti:** i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

**Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

**Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:** i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono VIRDEX in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

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 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

#### 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

Insensibilità e formicolio delle dita e delle mani e dei piedi, dolori muscolari alle estremità, debolezza di gambe, dolori epigastrici, tachicardia passeggera o extrasistolia o bradicardia, nausea, vomito, edema localizzato, prurito, sindrome di iperstimolazione. VIRDEX può causare sonnolenza e manifestazioni allergiche di diversa sede e grado, ipersensibilità a carico del sangue (leucopenia raramente agranulocitosi). Qualora durante il trattamento comparisse ripresa della febbre, alterazione della mucosa e della cute sospendere la terapia, consultare il medico.

In soggetti predisposti potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione da caffeina con eccitazione, insonnia, tremore, aumento della diuresi, nausea, vomito, aritmia cardiaca, scotoma. Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di VIRDEX sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

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

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (sono stati riportati molto raramente).

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sebbene manifestazioni o sintomi di ergotismo si manifestano raramente, anche dopo lunghi periodi di tempo di somministrazione del prodotto, deve essere presa molta cura per rimanere entro i limiti dei dosaggi consigliati. Il trattamento andrà immediatamente interrotto al primo insorgere di disturbi precoci dovuti all'Ergotamina quali insensibilità e formicolio delle estremità. Astenersi temporaneamente all'uso del medicamento ogni qualvolta ne sia stato fatto impiego intenso e ripetitivo.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemcranico, codice ATC: N02CA52

L'ergotamina, alcaloide della segale cornuta, è un farmaco di provata efficacia nella prevenzione e terapia dell'attacco di emicrania e delle altre cefalee vascolari. Il suo effetto si esplica attraverso la regolazione del tono vascolare. Il meccanismo di interruzione dell'attacco emicranico avverrebbe nel seguente modo: si pensa che nella fase precoce dell'emicrania interverrebbe un meccanismo di vasocostrizione seguito poi da una vasodilatazione; l'emicrania di per sé può essere messa in rapporto alla fase di vasodilatazione ed all'edema successivo dei vasi extracranici. Si ritiene che il trattamento con l'ergotamina tartrato, utilizzata anche dal punto di vista diagnostico per l'estinzione di attacchi acuti di cefalea vascolare induca una vasocostrizione arteriolare. La DL50 dell'ergotamina tartrato è di 80 mg/kg e.v. nel ratto; 62 mg/kg e.v. nel topo. La caffeina, farmaco stimolante il S.N.C. esercita la sua azione dall'alto al basso su tutto l'asse cerebro-spinale producendo un effetto stimolo, antifatica, migliorando la capacità di coordinazione, immaginativa ed ideativa. La caffeina ha, inoltre debole effetto diuretico. Numerosi casi clinici dimostrano un potenziamento della capacità dell'ergotamina associata alla caffeina nell'abortire attacchi di emicrania. Altro effetto dimostrato della Caffeina è il potenziamento della efficacia analgesica ed antipiretica di altri farmaci.

I vari approcci farmacologici alla terapia dell'emicrania hanno dimostrato, e di ciò esiste una ricca bibliografia, che la terapia preferibile è quella che associa all'ergotamina tartrato ed alla Caffeina (che ne potenzia gli effetti farmacologici senza mostrare un aumento di tossicità) un analgesico che nel caso del VIRDEX è l'aminofenazone. Per l'aminofenazone è stato proposto quale meccanismo di azione quello di inibizione prostaglandinica.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'ergotamina è metabolizzata estensivamente nel fegato. La biodisponibilità assoluta del farmaco immodificato è di circa il 5% se la somministrazione è rettale. Il legame alle proteine plasmatiche è del 98%.

Il farmaco immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via biliare. La loro eliminazione dal plasma è bifasica con un'emivita di 2,7 ore e di 21 ore rispettivamente.

La caffeina è rapidamente e quasi completamente assorbita; è ampiamente metabolizzata. I suoi metaboliti sono escreti principalmente con le urine. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 3,5 ore ed il legame con le proteine plasmatiche è del 35%.

La via di escrezione dei metaboliti dell'aminofenazone è quella urinaria.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gliceridi semisintetici.

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

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

Per entrambi i dosaggi: astuccio contenente 5 supposte

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

FULTON medicinali S.p.A. - Via Marconi 28/9 - 20020 Arese MI -

Tel: 02 9382363

Fax: 02 93589162

e-mail: fulton@fulton.it

Codice Fiscale/Partita IVA 07922790154.

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

VIRDEX 0.50 mg /100 mg / 250 mg supposte - 5 supposte

AIC

012437036

VIRDEX 2 mg / 100 mg / 250 mg supposte - 5 supposte

AIC 012437048

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

15.10.1957 / febbraio 2005

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

Data Determinazione AIFA