

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **Denominazione del medicinale**

EXEDRINIL 250 mg / 250 mg / 65 mg compresse rivestite con film

2. **Composizione qualitativa e quantitativa**

Una compressa rivestita con film contiene 250 mg di acido acetilsalicilico, 250 mg di paracetamolo e 65 mg di caffeina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **Forma farmaceutica**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, bianca, di forma oblunga, con la lettera "E" in rilievo su un lato.

4. **Informazioni cliniche**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

EXEDRINIL è indicato per il trattamento acuto del mal di testa e degli attacchi di emicrania con o senza aura negli adulti.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Adulti (18 anni e oltre)

Per il mal di testa:

L'usuale dosaggio raccomandato è 1 compressa; si può assumere un'ulteriore compressa lasciando da 4 a 6 ore tra le dosi. In caso di dolore più intenso, è possibile assumere 2 compresse. Se necessario si possono assumere 2 ulteriori compresse lasciando da 4 a 6 ore tra le dosi.

EXEDRINIL è per uso episodico, fino a 4 giorni per il mal di testa.

Per l'emicrania:

Assumere 2 compresse alla comparsa dei sintomi. Se necessario si possono assumere 2 ulteriori compresse lasciando da 4 a 6 ore tra le dosi.

EXEDRINIL è per uso episodico, fino a 3 giorni per l'emicrania.

Per entrambi il mal di testa e l'emicrania, l'assunzione deve essere limitata a 6 compresse nelle 24 ore. Il medicinale non deve essere usato per un periodo più lungo o ad un dosaggio più elevato senza aver prima consultato un medico.

Bere un bicchiere pieno d'acqua con ogni dose.

Bambini ed adolescenti (sotto i 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di EXEDRINIL nei bambini e negli adolescenti non è stata valutata. L'utilizzo di EXEDRINIL nei bambini e negli adolescenti non è quindi raccomandato (vedere sezione 4.4).

Anziani

Sulla base di considerazioni mediche generali, si deve adottare cautela negli anziani, particolarmente nei pazienti anziani con basso peso corporeo.

Compromissione epatica e renale

L'effetto di patologie epatiche o renali sulla farmacocinetica di EXEDRINIL non è stato valutato. A causa del meccanismo di azione dell'acido acetilsalicilico e del paracetamolo, può aumentare la compromissione renale o epatica. Quindi, EXEDRINIL è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica o renale (vedere sezione 4.3), e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale da lieve a moderata.

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'acido acetilsalicilico, al paracetamolo, alla caffeina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1. Pazienti nei quali attacchi di asma, orticaria o rinite acuta

sono scatenati dall'acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei quali il diclofenac o l'ibuprofene.

- Ulcera gastrica o intestinale in fase attiva, sanguinamento gastrointestinale o perforazione e pazienti con storia pregressa di ulcera peptica.
- Emofilia o altri disturbi emorragici
- Insufficienza epatica o renale grave
- Grave insufficienza cardiaca
- Assunzione di più di 15 mg di metotrexato alla settimana (vedere sezione 4.5)
- Ultimo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali:

- EXEDRINIL non deve essere assunto insieme ad altri prodotti contenenti acido acetilsalicilico o paracetamolo.
- Come per altri trattamenti per l'emicrania acuta, prima di trattare una sospetta emicrania in pazienti non precedentemente diagnosticati come emicranici, ed in pazienti emicranici che presentano sintomi atipici, si deve prestare attenzione per escludere altre condizioni neurologiche potenzialmente gravi.
- I pazienti che manifestano vomito in più del 20% dei loro attacchi emicranici o che richiedono riposo a letto in più del 50% dei loro attacchi emicranici non devono utilizzare EXEDRINIL.
- Se il paziente non trova sollievo dall'emicrania dopo la prima dose di 2 compresse di EXEDRINIL, il paziente deve chiedere il consiglio di un medico.
- L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per il mal di testa può portare a un peggioramento. Se si verifica o si sospetta tale situazione si deve richiedere una valutazione medica e si deve sospendere il trattamento. La diagnosi di mal di testa da uso eccessivo di farmaci (MOH) deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalea cronica (15 giorni o più per mese) con un contemporaneo sovrautilizzo di farmaci per la cefalea per più di 3 mesi. Pertanto, questo prodotto non deve essere utilizzato più di 10 giorni per mese per più di 3 mesi. Inoltre questi pazienti devono essere ulteriormente valutati da parte del medico.
- Si deve prestare cautela in pazienti a rischio di disidratazione (ad es. malessere, diarrea, prima o dopo un intervento chirurgico maggiore).
- EXEDRINIL, per le sue proprietà farmacodinamiche, può mascherare i segni ed i sintomi di infezione.

Per la presenza di acido acetilsalicilico:

- EXEDRINIL deve essere usato con cautela nei pazienti che soffrono di gotta, con funzionalità renale o epatica compromessa, disidratazione, ipertensione non controllata, e diabete mellito.
- EXEDRINIL deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da forme gravi di carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), poiché l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, per es. alti dosaggi, febbre o infezioni acute.
- EXEDRINIL può indurre un'augmentata tendenza al sanguinamento durante e dopo interventi chirurgici (inclusi quelli di chirurgia minore, esempio estrazione dentaria) a causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione delle piastrine da parte dell'acido acetilsalicilico che persiste per circa 4 giorni dopo la somministrazione.
- EXEDRINIL non deve essere assunto con i farmaci anticoagulanti o altri farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica senza la supervisione di un medico (vedi sezione 4.5). Pazienti con difetti dell'emostasi devono essere attentamente controllati. Si deve prestare cautela in situazioni di metrorragia o menorragia.
- EXEDRINIL deve essere sospeso immediatamente se si manifesta sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale (GI) in pazienti che assumono questo medicinale. Sanguinamento (GI),

ulcerazione o perforazione, che possono risultare fatali, sono stati segnalati con tutti i FANS e possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di allerta o una precedente storia di gravi eventi GI. Essi hanno generalmente conseguenze più serie negli anziani. Il rischio di sanguinamento GI può essere aumentato da alcool, corticosteroidi e FANS (vedi sezione 4.5).

- EXEDRINIL può scatenare broncospasmo e indurre esacerbazioni asmatiche (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici) o altre reazioni di ipersensibilità. Fattori di rischio sono: asma bronchiale in corso, rinite allergica stagionale, poliposi nasale, malattia polmonare cronica ostruttiva o infezione cronica del tratto respiratorio (specialmente se collegata a sintomi simil-rinite allergica). Questo vale anche per i pazienti che mostrano reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. Speciale precauzione è raccomandata in questi pazienti (pronti all'emergenza).
- EXEDRINIL non deve essere somministrato a bambini e adolescenti sotto i 18 anni, a meno che non specificatamente indicato, a causa della possibile associazione tra l'acido acetilsalicilico e la sindrome di Reye quando somministrato a bambini e adolescenti. La sindrome di Reye è una malattia molto rara che colpisce fegato e cervello e che può essere fatale.
- L'acido acetilsalicilico può interferire con i test di funzionalità della tiroide con concentrazioni di levotiroxina (T₄) o tri-iodotironina (T₃) falsamente basse (vedi sezione 4.5).

Per la presenza di paracetamolo:

- EXEDRINIL deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa o con dipendenza da alcool.
- Il rischio di tossicità del paracetamolo può essere aumentato in pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o altri prodotti medicinali che inducono gli enzimi microsomiali del fegato (ad es.: rifampicina, isoniazide, cloramfenicolo, ipnotici e antiepilettici inclusi fenobarbital, fenitoina e carbamazepina). Pazienti con storia di abuso di alcool sono particolarmente a rischio di danno epatico (vedi sezione 4.5).
- I pazienti devono essere incoraggiati a non assumere contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo per il rischio di grave danno epatico in caso di sovradosaggio (vedere sezione 4.9).
- Devono essere evitate le bevande alcoliche mentre si assume questo medicinale perchè l'alcol in associazione con paracetamolo può causare danno epatico (vedere sezione 4.5). Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con dipendenza da alcol.

Per la presenza di caffeina:

- EXEDRINIL deve essere somministrato con attenzione in pazienti con gotta, ipertiroidismo ed aritmia.
- Il paziente deve limitare l'uso di prodotti che contengono caffeina quando assume EXEDRINIL, poiché un eccesso di caffeina può causare nervosismo, irritabilità, mancanza di sonno e occasionalmente battito cardiaco accelerato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le interazioni del medicinale con altre sostanze che possono essere causate da ciascun singolo ingrediente sono ben conosciute e non c'è alcuna indicazione che queste possano modificarsi per l'uso combinato. Non ci sono interazioni tra l'acido acetilsalicilico ed il paracetamolo, rilevanti per la sicurezza.

Acido acetilsalicilico (ASA)

<i>Associazione dell'acido acetilsalicilico con:</i>	<i>Possibile esito:</i>
Altri Farmaci Antinfiammatori non Steroidei (FANS)	C'è un aumentato rischio di ulcere ed emorragie GI dovuto ad effetti sinergici. Se l'uso simultaneo è necessario, ove appropriato, può essere considerato l'uso di una gastroprotezione per la profilassi dei danni GI indotti da FANS. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato (vedi sezione 4.4).
Corticosteroidi	C'è un aumentato rischio di ulcere ed emorragie GI dovuto ad effetti sinergici. Può essere consigliabile considerare l'utilizzo di gastroprotezione in pazienti che

	assumono ASA e corticosteroidi, specialmente se sono anziani. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato (vedi sezione 4.4).
Anticoagulanti orali (ad es. derivati cumarinici)	ASA può aumentare l'effetto anticoagulante. Deve essere eseguito un monitoraggio clinico e di laboratorio del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina. L'uso concomitante non è pertanto raccomandato (vedi sezione 4.4).
Trombolitici	C'è un aumentato rischio di sanguinamento. In particolare, il trattamento con ASA non deve essere iniziato entro le prime 24 ore dopo il trattamento con alteplasi nei pazienti con ictus in fase acuta. L'uso concomitante non è pertanto raccomandato (vedi sezione 4.4).
Eparina e inibitori dell'aggregazione piastrinica (ticlopidina, clopidogrel, cilostazolo)	C'è un aumentato rischio di sanguinamento. Deve essere eseguito un monitoraggio clinico e di laboratorio del tempo di sanguinamento. L'uso concomitante non è pertanto raccomandato (vedi sezione 4.4).
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)	Possono influenzare la coagulazione o la funzione delle piastrine quando assunti insieme all'ASA, portando ad una aumentata frequenza di sanguinamento in generale ed in particolare di sanguinamento GI. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato.
Fenitoina	L'ASA aumenta i suoi livelli serici; la fenitoina serica deve essere attentamente monitorata.
Valproato	L'ASA inibisce il suo metabolismo e quindi può aumentare la sua tossicità; i livelli di valproato devono essere ben monitorati.
Antagonisti dell'aldosterone (spironolattone, canrenoato)	L'ASA può ridurre la loro azione a causa dell'inibizione dell'escrezione urinaria di sodio; la pressione sanguigna deve essere ben monitorata.
Diuretici dell'ansa (ad es. furosemide)	L'ASA può ridurre la loro azione a causa della competizione ed inibizione delle prostaglandine urinarie. I FANS possono causare insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti disidratati. Se un diuretico è somministrato simultaneamente all'ASA, è necessario assicurare una adeguata idratazione del paziente e monitorare la funzionalità renale e la pressione del sangue, in particolare quando si inizia il trattamento diuretico.
Antipertensivi (ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, calcioantagonisti)	L'ASA può ridurre la loro azione a causa della competizione ed inibizione delle prostaglandine urinarie. Questa combinazione può condurre ad insufficienza renale acuta nei pazienti anziani o disidratati. Si raccomanda che la pressione del sangue e la funzionalità renale siano ben monitorate quando si inizia il trattamento e che il paziente sia regolarmente idratato. In caso di associazione con verapamil deve essere monitorato anche il tempo di sanguinamento.
Uricosurici (ad es. probenecid, sulfipirazone)	L'ASA può ridurre la loro attività a causa dell'inibizione del riassorbimento tubulare, conducendo ad alti livelli plasmatici di ASA.
Metotrexato ≤ 15 mg/settimana	L'ASA, come tutti i FANS, riduce la escrezione tubulare di metotrexato, aumentando la sua concentrazione plasmatica e quindi anche la sua tossicità. L'uso concomitante di FANS non è pertanto raccomandato in pazienti trattati con alte dosi di metotrexato (vedi sezione 4.3). Il rischio di interazioni tra metotrexato e FANS deve essere considerato anche per pazienti che assumono basse dosi di metotrexato, specialmente quelli con alterata funzionalità renale. Se è necessario un trattamento combinato, devono essere monitorati l'emocromo completo e la funzionalità renale ed epatica, particolarmente durante i primi giorni di trattamento.
Sulfaniluree e insulina	L'ASA aumenta il loro effetto ipoglicemico, quindi può essere appropriato un riaggiustamento verso il basso del dosaggio degli antidiabetici, se si usano dosi elevate di salicilati. Sono raccomandati controlli più frequenti della glicemia.
Alcool	C'è un aumentato rischio di sanguinamento GI; questa combinazione deve essere evitata.

Paracetamolo

<i>Associazione del paracetamolo con:</i>	<i>Possibile esito:</i>
Induttori degli enzimi epatici od altre sostanze potenzialmente epatotossiche (ad es. alcool, rifampicina, isoniazide, ipnotici ed antiepilettici inclusi fenobarbital, fenitoina e carbamazepina)	Aumentata tossicità del paracetamolo che può condurre a danno epatico anche con dosi altrimenti non pericolose di paracetamolo; quindi, deve essere controllata la funzionalità epatica (vedi sezione 4.4). L'uso concomitante non è raccomandato.
Cloramfenicolo	Il Paracetamolo può aumentare il rischio di elevate concentrazioni plasmatiche di cloramfenicolo. L'uso concomitante non è raccomandato.
Zidovudina	Il Paracetamolo può aumentare la tendenza a sviluppare neutropenia; quindi, deve essere eseguito il controllo ematologico del sangue. L'uso concomitante non è raccomandato a meno che non sia controllato da un medico.
Probenecid	Riduce la clearance del paracetamolo, quindi le dosi di paracetamolo devono essere diminuite quando associato con questo agente. L'uso concomitante non è raccomandato.
Anticoagulanti orali	Il ripetuto uso di paracetamolo per più di una settimana aumenta gli effetti dell'anticoagulante. Dosi sporadiche di paracetamolo non hanno effetto significativo.
Propantelina o altri agenti che portano al rallentamento dello svuotamento gastrico.	Queste sostanze ritardano l'assorbimento del paracetamolo; il rapido sollievo dal dolore può essere ritardato e ridotto.
Metoclopramide o altri agenti che portano all'accelerazione dello svuotamento gastrico.	Queste sostanze attive accelerano l'assorbimento del paracetamolo con aumento dell'efficacia e inizio dell'analgesia.
Colestiramina	Riduce l'assorbimento del paracetamolo; quindi la colestiramina non deve essere somministrata entro 1 ora dal paracetamolo se si vuole ottenere la massima analgesia.

Caffeina

<i>Associazione della caffeina con:</i>	<i>Possibile esito:</i>
Agenti ipnotici (ad es. benzodiazepine, barbiturici, antistaminici ecc.)	L'uso concomitante può ridurre l'effetto ipnotico, o antagonizzare l'effetto anticonvulsivo dei barbiturici. L'uso concomitante non è quindi raccomandato. Se necessaria, l'associazione può essere probabilmente più utile al mattino.
Litio	L'astinenza da caffeina aumenta il litio serico poiché la clearance renale del litio può essere aumentata dalla caffeina, quindi, quando la caffeina viene sospesa, può essere necessario ridurre la dose di litio. L'uso concomitante non è quindi raccomandato.
Disulfiram	I pazienti alcolisti che stanno guarendo utilizzando il trattamento con il disulfiram, devono essere avvertiti di evitare l'uso della caffeina per evitare il rischio di peggioramento della sindrome da astinenza da alcool dovuto all'eccitazione cardiovascolare e cerebrale indotta da caffeina.
Sostanze del tipo dell'efedrina	La loro associazione può avere un aumentato potenziale di dipendenza. L'uso concomitante non è quindi raccomandato.
Simpaticomimetici o levotiroxina	La loro associazione può avere un aumentato effetto tachicardico dovuto ad effetti sinergici. L'uso concomitante non è quindi raccomandato.
Teofillina	L'uso concomitante può ridurre l'escrezione di teofillina.

Antibiotici chinolonici (ciprofloxacina, enoxacina, e acido pipemidico), terbinafina, cimetidina, fluvoxamina e contraccettivi orali	Aumentata emivita della caffeina dovuta a inibizione della via del citocromo epatico P-450; quindi i pazienti con disturbi epatici, aritmie cardiache o epilessia latente devono evitare di assumere caffeina.
Nicotina, fenitoina e fenilpropanolamina	Diminuiscono l'emivita di eliminazione della caffeina.
Clozapina	La caffeina innalza i livelli sierici di clozapina a causa di una probabile interazione attraverso meccanismi sia farmacocinetici che farmacodinamici. I livelli sierici di clozapina devono essere controllati. L'uso concomitante non è quindi raccomandato.

Interazioni con esami di laboratorio

- Elevate dosi di ASA possono influenzare i risultati di diversi esami clinico-chimici di laboratorio.
- L'assunzione di paracetamolo può influire sui risultati dell'acido urico quando viene usato il metodo dell'acido fosfotungstico e su quelli della glicemia quando viene usato il metodo della glucosio ossidasi/perossidasi.
- La caffeina può invertire gli effetti del dipiridamolo e dell'adenosina sul flusso sanguigno del miocardio, interferendo quindi sui risultati dei test per immagini sul miocardio. Si raccomanda di sospendere l'assunzione di caffeina almeno 24 ore prima del test.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di EXEDRINIL in donne in gravidanza. Non sono stati eseguiti studi su animali con l'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina (vedi sezione 5.3).

Acido acetilsalicilico

A causa della presenza di acido acetilsalicilico in EXEDRINIL, il suo uso è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.3), e si deve usare cautela quando usato nei 2 primi trimestri di gravidanza.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio fetale. Dati da studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si reputa che il rischio aumenti 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 della mortalità embrione-fetale. Inoltre, è stata riportata una aumentata incidenza di varie malformazioni, cardiovascolare inclusa, in animali a cui era stato somministrato un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il periodo organogenetico. Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato a meno che chiaramente necessario. Se l'acido acetilsalicilico viene usato da una donna che sta cercando il concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere tenuta la più bassa possibile e il trattamento il più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono avere i seguenti effetti:

Sul feto:

- Tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
- Disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios.

Sulla madre ed il neonato:

- Alla fine della gravidanza, possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, effetto antiaggregante che può manifestarsi anche con dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine risultante in rallentato o prolungato travaglio.

Di conseguenza, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Paracetamolo

Studi epidemiologici indicano che in normali condizioni terapeutiche il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza. Comunque, deve essere usato solo dopo che sia stata fatta una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Caffeina

Si consiglia alle donne gravide di limitare la loro assunzione di caffeina al minimo poiché i dati disponibili sugli effetti della caffeina sul feto umano suggeriscono un rischio potenziale.

Allattamento al seno

Il salicilato, il paracetamolo e la caffeina sono escreti nel latte materno. A causa del contenuto di caffeina, il comportamento del bambino allattato può essere influenzato (eccitazione, sonno scarso). A causa del salicilato, possono esserci anche potenziali effetti avversi sulla funzione piastrinica nell'infante (può causare lievi sanguinamenti), benché nessuno sia stato mai riportato. Inoltre, ci sono dubbi sull'uso di ASA per il possibile sviluppo della sindrome di Reye negli infanti. Quindi, EXEDRINIL non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Acido acetilsalicilico

C'è qualche evidenza che i prodotti medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Ciò è reversibile con la sospensione del trattamento.

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. Se nota effetti indesiderati quali vertigine o sonnolenza, non deve guidare o usare macchinari. Riferisca al suo medico il più presto possibile.

4.8 Effetti indesiderati

Molte delle seguenti reazioni avverse sono dose dipendenti e variabili da una persona all'altra.

La tabella 4.4 fornisce una lista di reazioni avverse da 16 studi clinici a dose singola sull'efficacia e la sicurezza di EXEDRINIL nel trattamento dell'emicrania, del mal di testa o del dolore dentale associato all'estrazione dentale, che hanno coinvolto 4809 pazienti trattati con EXEDRINIL, e da segnalazioni spontanee post-marketing. Le reazioni avverse incluse nella tabella erano quelle considerate come almeno possibilmente correlate alla somministrazione di EXEDRINIL e sono elencate in ordine decrescente di frequenza secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA.

Per le reazioni avverse dal sistema di segnalazione spontanea, la frequenza non può essere determinata con affidabilità ed è pertanto non nota.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, in base alla classificazione per sistemi di organi e frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), che include segnalazioni isolate e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4.4 Reazioni avverse segnalate da studi clinici e da segnalazioni spontanee post-marketing

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Rara	Faringite
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Rara	Diminuzione dell'appetito

Disturbi psichiatrici	Comune Non comune Rara Non nota	Nervosismo Insonnia Ansia, euforia, tensione Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune Non comune Rara	Capogiri Tremore, parestesia, mal di testa Disgeusia, disturbi dell'attenzione, amnesia, coordinazione anomala, iperestesia, mal di testa sinusale
Patologie dell'occhio	Non nota Rara	Emicrania, sonnolenza Dolore agli occhi, disturbi della visione Tinnito
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	
Patologie cardiache	Non comune Non nota	Aritmia Palpitazioni
Patologie vascolari	Rara	Vampate, disturbi vascolari periferici
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota Rara	Ipotensione Epistassi, ipoventilazione, rinorrea
Patologie gastrointestinali	Non nota Comuni Non comuni Rara Non nota	Dispnea, asma Nausea, disagio addominale Secchezza del cavo orale, diarrea, vomito Eruttazione, flatulenza, disfagia, parestesia orale, ipersecrezione salivare Dolori addominali superiori, dispepsia, dolore addominale, emorragia GI (incluso emorragia GI superiore, emorragia gastrica, ulcera emorragica gastrica, emorragia da ulcera duodenale, emorragia rettale), ulcera GI (inclusa ulcera gastrica, ulcera duodenale, estesa ulcera intestinale, ulcera peptica)
Patologie epatobiliari	Non nota	Insufficienza epatica, aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rara Non nota	Iperidrosi, prurito, orticaria Eritema, eruzione cutanea, angioedema, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rara	Rigidità muscolo scheletrica, dolore al collo, dolore alla schiena, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune Rara Non nota	Fatica, sensazione di nervosismo Astenia, disagio toracico Malessere, sensazione di anormalità
Esami diagnostici	Non comune	Aumentato ritmo cardiaco

In casi molto rari sono state segnalate reazioni cutanee gravi.

Non ci sono informazioni disponibili che suggeriscano che l'entità e la tipologia delle reazioni avverse delle singole sostanze vengano aumentate o lo spettro ampliato quando l'associazione fissa è usata come previsto.

L'aumentato rischio di sanguinamento può persistere per 4-8 giorni dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico. Molto raramente grave sanguinamento (ad es. emorragia cerebrale) particolarmente in pazienti con ipertensione non trattata e/o concomitante trattamento con anticoagulanti. In casi singoli questi possono mettere a rischio la vita.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Legato all'acido acetilsalicilico

I sintomi di intossicazione lieve da salicilato includono vertigine, tinnito, sordità, sudorazione, nausea e vomito, mal di testa e confusione. Questi possono manifestarsi a concentrazioni plasmatiche da 150 a 300 microgrammi/ml. Questi sintomi possono essere controllati riducendo la dose o interrompendo il trattamento.

Un'intossicazione più grave si manifesta a concentrazioni sopra i 300 microgrammi/ml. I sintomi da sovradosaggio grave includono iperventilazione, febbre, agitazione, chetosi, alcalosi respiratoria e acidosi metabolica. La depressione del SNC può portare al coma. Possono pure manifestarsi collasso cardiovascolare e insufficienza respiratoria.

Trattamento del sovradosaggio grave

Il paziente deve essere trasferito in ospedale e deve essere contattato immediatamente il Centro Antiveleni.

Qualora si sospetti che il paziente abbia assunto nell'ultima ora più di 120mg/kg di salicilato, bisogna somministrare dosi ripetute di carbone attivo per via orale.

Le concentrazioni plasmatiche devono essere misurate in pazienti che hanno ingerito più di 120mg/Kg di salicilato, sebbene la gravità dell'avvelenamento non può essere determinata solo da queste. Le caratteristiche cliniche e biochimiche devono essere prese in considerazione in eguale misura.

In concentrazioni plasmatiche superiori a 500 microgrammi/ml (350 microgrammi/ml nei bambini sotto i 5 anni di età) la somministrazione endovenosa di bicarbonato di sodio è efficace nel rimuovere il salicilato dal plasma.

L'emodialisi o l'emoperfusione sono i metodi di scelta nei casi in cui la concentrazione plasmatica di salicilato sia maggiore di 700 microgrammi/ml o più basse nei bambini e nelle persone anziane o se vi è una grave acidosi metabolica.

Legato al paracetamolo

Il sovradosaggio (>10g in totale nell'adulto o >150 mg/Kg in un'unica somministrazione) può provocare citolisi epatica che può portare ad una necrosi completa ed irreversibile (insufficienza epatica, acidosi metabolica, insufficienza renale) ed eventualmente al coma e possibilmente alla morte. Meno frequentemente si può sviluppare necrosi tubulare renale.

I segni precoci di sovradosaggio (molto comunemente nausea, vomito, anoressia, pallore, letargia e sudorazione) generalmente si stabiliscono entro le prime 24 ore.

Il dolore addominale può essere la prima indicazione di danno epatico, il quale non è usualmente manifesto per le prime 24-48 ore e può essere ritardato fino a 4-6 giorni dopo l'assunzione. Il danno epatico è generalmente ad un massimo tra le 72 e le 96 ore dopo l'ingestione. Si possono avere anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. Può svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta anche in assenza di gravi danni epatici. Sono state segnalate aritmie cardiache e pancreatiti.

I pazienti sono considerati a rischio elevato quando assumono farmaci induttori enzimatici quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina ed erba di San Giovanni, o con storia di abuso di alcool o sofferenti per malnutrizione.

Trattamento del sovradosaggio

Qualora si sospetti che il paziente abbia assunto nell'ultima ora più di 150mg/kg di paracetamolo, bisogna somministrare dosi ripetute di carbone attivo per via orale. Tuttavia, se bisogna somministrare per bocca acetilcisteina o metionina, è meglio che il carbone attivo sia rimosso dallo stomaco per prevenire la riduzione dell'assorbimento dell'antidoto.

Antidoti

La N-acetilcisteina deve essere somministrata per via endovenosa o oralmente il più presto possibile dopo l'ingestione. È più efficace durante le prime 8 ore dopo l'avvenuto sovradosaggio. L'effetto dell'antidoto diminuisce quindi progressivamente dopo questo periodo. Tuttavia è stato dimostrato che il trattamento fino a e oltre le 24 ore dall'ingestione resta benefico.

La metionina è più efficace entro le prime 10 ore dall'ingestione del sovradosaggio di paracetamolo. Il danno epatico è più frequente e grave se il trattamento con metionina è iniziato oltre le 10 ore dall'ingestione.

L'assunzione per via orale può essere ridotta dal vomito o dal carbone attivo.

Legato alla caffeina:

I sintomi comuni includono ansia, nervosismo, agitazione, insonnia, eccitazione, spasmo muscolare, confusione, convulsioni. Ad alte dosi di caffeina, può manifestarsi anche iperglicemia. I sintomi cardiaci includono tachicardia ed aritmia. I sintomi sono controllati riducendo o interrompendo la somministrazione di caffeina.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici ed antipiretici; Acido salicilico e derivati.

Codice ATC: N02B A51.

L'acido acetilsalicilico possiede proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie, primariamente dovute all'inibizione della biosintesi delle prostaglandine e dei trombossani a partire dall'acido arachidonico per acetilazione irreversibile degli enzimi della ciclossigenasi (COX).

Il paracetamolo possiede attività analgesiche ed antipiretiche, ma diversamente dall'acido acetilsalicilico non inibisce l'aggregazione delle piastrine.

L'aggiunta di caffeina aumenta gli effetti antinocicettivi dell'acido acetilsalicilico e del paracetamolo.

Studi sull'emicrania

L'efficacia di EXEDRINIL compresse nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania è stata confermata in 3 studi in dose singola, doppio cieco, controllati verso placebo e in 2 studi in dose singola, doppio cieco, controllati sia verso placebo che verso sostanza attiva, uno verso ibuprofene 400mg e l'altro verso sumatriptan 50 mg. In questi studi, la dose singola di EXEDRINIL consisteva di 2 compresse (500 mg di acido acetilsalicilico, 500 mg di paracetamolo, 130 mg di caffeina).

Nei tre studi controllati verso placebo, EXEDRINIL era superiore al placebo nel ridurre l'intensità del dolore dell'emicrania a moderato o nessuno 2 ore dopo la dose nei pazienti trattati con il farmaco. Ha iniziato a dare sollievo dai sintomi dell'emicrania, come il dolore da emicrania, entro 30 minuti.

In uno studio controllato sia verso placebo che verso sostanza attiva, sono stati confrontati EXEDRINIL e ibuprofene (2 compresse di ibuprofene da 200 mg) per il trattamento dell'emicrania. EXEDRINIL ha dimostrato di portare un sollievo significativamente maggiore rispetto all'ibuprofene a partire da 2 ore dopo la dose e di portare sollievo clinicamente significativo al dolore 20 minuti prima.

In un'altro studio pilota controllato sia verso placebo che verso sostanza attiva, EXEDRINIL è stato messo a confronto con sumatriptan 50 mg e con il placebo per il trattamento precoce dell'emicrania. In questo studio EXEDRINIL si è dimostrato essere significativamente più efficace del sumatriptan 50 mg nel ridurre l'intensità del dolore dell'emicrania durante le 4 ore del periodo di trattamento. Sumatriptan 50 mg si è dimostrato essere superiore al placebo rispetto a tale variabile, ma non ad un livello statisticamente significativo.

In uno studio post marketing controllato placebo e attivo separato, EXEDRINIL non si è dimostrato inferiore a sumatriptan 100 mg. Tuttavia nel trattamento acuto dell'emicrania, EXEDRINIL ha dato sollievo dal dolore e dai sintomi per 24 ore.

Nel complesso, è stata dimostrata l'efficacia di EXEDRINIL nel sollievo dai sintomi dell'emicrania quali mal di testa, nausea, sensibilità alla luce e ai suoni e disabilità funzionale.

Studi sulla cefalea

L'efficacia di EXEDRINIL compresse nel trattamento del mal di testa episodico di tipo tensivo è stata studiata in 4 studi indipendenti, multicentrici, in doppio cieco, crossover, controllati verso 1000mg di paracetamolo e placebo. In tutti questi studi, è stato dimostrato che EXEDRINIL è superiore al placebo e ai confronti attivi (mono-sostanze) per ciò che riguarda tutte le misurazioni di efficacia di intensità e sollievo dal dolore durante il periodo di osservazione.

Un altro studio clinico sul mal di testa di tipo tensivo, multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato l'inizio dell'analgesia tra EXEDRINIL, placebo e ibuprofene 400mg. In questo studio, i pazienti trattati con EXEDRINIL hanno riportato un sollievo dal dolore significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo per un periodo da 15 minuti a 4 ore. Questi risultati sono stati evidenti per entrambi gli endpoint Sollievo dal dolore e Risposta alla terapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Acido Acetilsalicilico

L'assorbimento è generalmente rapido e completo dopo somministrazione orale. È largamente idrolizzato a salicilato nel tratto gastrointestinale, fegato, sangue ed è quindi ulteriormente metabolizzato principalmente nel fegato.

Paracetamolo

Il paracetamolo è prontamente assorbito dal tratto gastrointestinale con concentrazioni di picco plasmatico che si verificano da circa 30 minuti a 2 ore dopo l'ingestione. È metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine soprattutto come glucuronide e coniugati solforati. Meno del 5% è escreto come paracetamolo immodificato. L'emivita di eliminazione varia da circa 1 a 4 ore. Il legame alle proteine plasmatiche è irrilevante alle usuali concentrazioni terapeutiche ma aumenta con l'aumentare delle concentrazioni.

Un metabolita secondario idrossilato che è usualmente prodotto in quantità molto piccole nel fegato da parte di ossidasi a funzione mista e che è usualmente detossificato dalla coniugazione con il glutatione epatico può accumularsi in seguito a sovradosaggio di paracetamolo e causare danno epatico.

Caffeina

La caffeina è completamente e rapidamente assorbita dopo somministrazione per via orale con una concentrazione di picco tra i 5 ed i 90 minuti dopo la dose in pazienti a stomaco vuoto. Non c'è evidenza di un metabolismo pre-sistemico. L'eliminazione negli adulti avviene quasi interamente attraverso il metabolismo epatico.

Negli adulti, si verifica una marcata variabilità individuale nella velocità di eliminazione. L'emivita di eliminazione plasmatica media è di 4.9 ore con un intervallo di 1.9-12.2 ore. La caffeina si distribuisce in tutti i fluidi corporei. Il legame medio alle proteine plasmatiche della caffeina è del 35%.

La caffeina è metabolizzata quasi completamente attraverso ossidazione, demetilazione e acetilazione, ed è escreta nelle urine. I principali metaboliti sono la 1-metilxantina, la 7-metilxantina, la 1-7 dimetilxantina (paraxantina). I metaboliti secondari includono l'acido 1-metilurico e il 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracile (AMFU).

Associazione

Nell'associazione dei tre principi attivi, la quantità di ciascuna sostanza è bassa. Quindi nessuna è sottoposta a saturazione dei processi di eliminazione con rischi conseguenti di aumentata emivita e tossicità.

I dati di farmacocinetica per la combinazione fissa di acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina sono in linea con i profili farmacocinetici stabiliti o per ciascuna delle sostanze da sole o per la combinazione di ciascun analgesico con la caffeina.

Non sono note né interazioni critiche farmaco-farmaco tra acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina né alcun rischio aumentato di interazioni con altri farmaci dovute al loro uso combinato. I

risultati relativi alla farmacocinetica di EXEDRINIL sono stati quelli attesi e non è stata osservata nessuna interazione tra le 3 sostanze attive.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Acido Acetilsalicilico

Studi preclinici su animali utilizzando acido acetilsalicilico non mostrano tossicità specifica per organi bersaglio, ad eccezione di effetti sulla mucosa gastrointestinale e, ad alti dosaggi, danno renale. L'acido acetilsalicilico non è mutageno né cancerogeno. È stato osservato che i salicilati possiedono effetti teratogeni a dosi tossiche per la madre in un certo numero di specie animali (es.: malformazioni cardiache e scheletriche, difetti della linea mediana). Sono stati riportati difetti di impianto, effetti embriotossici e fetotossici, e disturbi nella capacità di apprendimento nella prole dopo l'esposizione prenatale.

Paracetamolo

Dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo a dosi terapeuticamente rilevanti sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, cancerogenicità o tossicità riproduttiva. Un sovradosaggio può portare a grave tossicità epatica

Caffeina

Dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi di genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. A livello di elevata dose tossica per la madre, anche la caffeina ha mostrato effetti teratogeni negli studi su animali.

Non ci sono dati preclinici di rilievo oltre a quanto già incluso in altre sezioni rilevanti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fare riferimento alle sezioni 4.3 e 4.6 per le informazioni sull'uso durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Cellulosa microcristallina (E 460)

Acido stearico

Rivestimento:

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Propilenglicole

Acido benzoico (E 210)

Cera carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC bianco opaco o trasparente a prova di bambino, sigillato con foglio laminato di alluminio laccato.

Blister in PVC/PCTFE/PVC bianco opaco o trasparente, sigillato con foglio non laminato di alluminio laccato.

Confezioni: 10, 16, 20 e 32 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.P.A. - Via Zambelletti snc - 20021 Baranzate (MI)

8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio

10 compresse rivestite con film: A.I.C. n 039629011

16 compresse rivestite con film: A.I.C. n 039629023

20 compresse rivestite con film: A.I.C. n 039629035

32 compresse rivestite con film: A.I.C. n 039629047

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione del 27 Maggio 2010

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco