

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**METADOXIL 500 mg compresse**

**METADOXIL 300 mg/5ml soluzione iniettabile**

**METADOXIL 500 mg/15 ml soluzione orale**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**500 mg compresse:** una compressa contiene

*Principio attivo:* metadoxina(piridoxolo L-2-pirrolidon-5-carbossilato) 500 mg

**300 mg / 5 ml soluzione iniettabile:** una fiala da 5 ml contiene :

*Principio attivo:* metadoxina(piridoxolo L-2-pirrolidon-5-carbossilato) 300mg

**500 mg / 15 ml soluzione orale:** un flaconcino da 15 ml/contiene :

*Principio attivo:* metadoxina(piridoxolo L-2-pirrolidon-5-carbossilato) 500mg.

*Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sez. 6.1*

### 3. FORMA FARMACEUTICA

- compresse
- soluzione iniettabile
- soluzione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Etilismo acuto e cronico

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Adulti**

Etilismo acuto: 1-2 fiale per via intramuscolare o endovenosa.

Etilismo cronico: 2 compresse o 2 flaconcini al dì per via orale oppure una fiala al dì per via intramuscolare o endovenosa.

##### **Bambini**

L'uso di Metadoxil non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia in questa classe di età .

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Allattamento.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Occorre cautela nei parkinsoniani trattati con levodopa perchè il prodotto può ridurre l' efficacia terapeutica .

*Avvertenze sugli eccipienti :*

**Metadoxil soluzione iniettabile** contiene sodio metabisolfito; tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi. Nel prodotto è presente anche metile p-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate) ed, eccezionalmente, broncospasma.

**Metadoxil soluzione orale** contiene metile p-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Ogni flaconcino contiene 7,5 grammi di saccarosio , di ciò si tenga conto in caso di diabete mellito; va inoltre tenuto presente che il saccarosio può essere nocivo per i denti.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La metadoxina può aumentare la decarbossilazione periferica della levodopa, riducendone l'efficacia.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Metadoxil in gravidanza pertanto non sono noti i rischi potenziali sulla gravidanza umana. Metadoxil quindi non dovrebbe essere usato in gravidanza a meno che non sia giudicato strettamente necessario.

Metadoxil è controindicato durante l'allattamento perchè la metadoxina esercita un'azione ipoprolattinizzante.

#### **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; non sono noti tuttavia effetti negativi di Metadoxil su queste funzioni.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Reazioni avverse al medicinale sono state segnalate molto raramente; è da notare che in alcuni casi può essere difficile distinguere gli eventi avversi dai sintomi della malattia di base.

L'uso prolungato può determinare, raramente, l'insorgenza di neuropatie periferiche regredibili dopo qualche tempo dalla sospensione della terapia.

Le reazioni avverse segnalate, derivanti sia da studi clinici che dal postmarketing come segnalazioni spontanee da operatori sanitari, sono elencate di seguito, per classificazione sistemica organica e frequenza.

La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario	Molto raro: ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Molto raro: neuropatia periferica, vertigine, disorientamento.
Patologie gastrointestinali	Molto raro: diarrea, vomito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro: angioedema, rash, orticaria, prurito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro : appetito ridotto

#### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con l'uso di metadoxina quindi non sono disponibili esperienze in merito. Se si verificano casi di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato e il trattamento deve essere diretto alla gestione dei sintomi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella dipendenza da alcool: codice ATC: N07BB.**

**Farmacologia sperimentale:** La metadoxina diminuisce l'alcolemia e la durata di esposizione dei tessuti all'azione lesiva dell'alcol facilitando il metabolismo ed aumentando l'eliminazione urinaria dell'alcol e del suo metabolita tossico: l'acetaldeide. Esplica un'azione protettiva sulla cellula, prevenendo le alterazioni derivanti da squilibrio redox, infatti facilita l'ossidazione del NADH in eccesso, mantiene elevati i livelli di glutatione contribuendo alla salvaguardia delle membrane dai danni lipoperossidativi, si oppone alla caduta dei livelli epatici e cerebrali di ATP, stimolandone la sintesi "de novo". Agisce anche sui neurotrasmettitori, aumentando il release di GABA e di acetilcolina. Alla metadoxina, infine, sono state riconosciute proprietà antiemetiche.

**Farmacologia clinica:**

Il trattamento con metadoxina nell'etilismo acuto ha permesso di mettere in evidenza l'efficacia e la rapidità di azione sulla componente eccitomotoria della intossicazione alcolica acuta. Nell'alcolismo cronico, senza astinenza da alcol durante il trattamento, si genera una tendenza alla normalizzazione statisticamente significativa dei parametri biochimici serici quali  $\gamma$ GT (principale marker alterato nell'alcolismo cronico), bilirubina e GOT. Infine nelle curve da carico alcolemico, nel soggetto sano, si è evidenziata una più rapida cinetica di eliminazione dell'alcol dal sangue ed un avvicinamento ai livelli limite della ornitil-carbamil-transferasi (OCT) enzima che denuncia, soprattutto a livello epatico, danni all'apparato mitocondriale, generatore di energia chimica.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento per via orale di 20 e di 50 mg/Kg di medicamento corrisponde al 60 - 80% dopo 3 ore (cane). Per via endovenosa gli stessi tassi sono raggiunti in 25 min. In corrispondenza dei rispettivi plateau (3 ore circa per via orale ed 1 ora per via venosa) non si nota nessun rimarchevole aumento dell'escrezione urinaria. Ciò sta a significare che la metadoxina si inserisce nel metabolismo degli aminoacidi e della piridossina.

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

La tossicità del prodotto è risultata molto bassa. La dose letale 50 per via i.v. corrisponde a 3480 mg/Kg (topolino), mentre per via i.p. la DL<sub>50</sub> è superiore ai 6 g/Kg (ratto). La tossicità subacuta è stata sperimentata per 40 gg in 3 specie animali a 2 livelli posologici di cui il superiore è stato di 1,5 g/kg per via orale. I reperti umorali e l'esame autoptico non hanno evidenziato deviazioni dalla norma. La tossicità subcronica è stata valutata con un trattamento per via orale nel cane e nel ratto protratto per 26 settimane. Nel cane sono comparsi disturbi della motilità per dosi corrispondenti a 0,5 g/Kg di peso corporeo. In sintesi si può affermare che il METADOXIL ha rivelato proprietà tossiche esigue sia per il trattamento acuto che cronico. *Mutagenesi*: Indagini negative per i tests usati in campo internazionale (test di Ames e test sulle cellule di mammifero coltivate in vitro). *Teratogenesi*: Non sono stati notati effetti nocivi nelle femmine di ratti e conigli in gestazione, nè attività teratogena sui feti e sui nati

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

500mg compresse:

*Eccipienti*: cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

300mg/5ml soluzione iniettabile:

*Eccipienti*: sodio metabisolfito, sodio edetato, metile p-idrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

500mg/15ml soluzione orale:

*Eccipienti*: saccarosio, acido sorbico, sodio edetato, metile p-idrossibenzoato, aroma mandarino, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti

### **6.3 Periodo di validità**

Comprese: 5 anni, a confezionamento integro;

Soluzione orale : 3 anni, a confezionamento integro.

Soluzione iniettabile: 3 anni, a confezionamento integro.

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

Conservare a temperatura non superiore a 30°C ed al riparo dalla luce.

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

- *Comprese*: blister di accoppiato PVC/PE/PVDC- Alluminio. Astuccio contenente 30 compresse.

- *Soluzione iniettabile*: fiale di vetro neutro colorato. Astuccio contenente 10 fiale da 5 ml.

- *Soluzione orale*: flaconi di vetro. Astuccio contenente 10 flaconcini da 15 ml.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Laboratori Baldacci S.p.A., Via San Michele degli Scalzi 73 - Pisa.

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

500 mg compresse-30 compresse  
300mg/5ml soluzione iniettabile - 10 fiale 5ml  
500mg/15ml soluzione orale - 10 flaconcini da 15ml

AIC 025316011  
AIC 025316023  
AIC 025316035

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

Luglio 1984/Giugno 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco