

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO SCHEMA TECNICA D'INFORMAZIONE SCIENTIFICA

1) Nome della specialità medicinale

Enturen® 400

2) Composizione quali/quantitativa

Principio attivo: sulfpirazone 400 mg - Eccipienti: silice precipitata 7 mg, cellulosa 68 mg, gelatina 10 mg, magnesio stearato 5 mg, amido 20 mg, sodio carbossimetilcellulosa 10 mg, sodio carbossimetilamido 20 mg, idrossipropilmetilcellulosa 8,5 mg, ferro ossido rosso 0,06 mg, polisorbato 0,4 mg, talco 7,5 mg, titanio biossido 1,5 mg.

3) Forma farmaceutica

20 Compresse bisecabili da 400 mg.

4) Informazioni Cliniche

4.1) Indicazioni Terapeutiche

Stati tromboembolici legati ad un alterato comportamento dei parametri piastrinici che danno luogo alle seguenti manifestazioni:

- trombosi venosa ricorrente
- tromboembolia nei pazienti portatori di protesi cardiache o vascolari
- trombosi a livello degli shunts artero-venosi
- trombosi coronarica (infarto miocardico)
- trombosi cerebrale.

4.2) Posologia e modalità di somministrazione

In genere sono sufficienti 600-800 mg di sulfpirazone suddivisi, a giudizio del medico nelle 24 ore. In caso di infarto miocardico, il trattamento non dovrebbe essere iniziato prima di 2 settimane dall'evento acuto.

Si dovrebbe iniziare con un dosaggio di 200 mg al giorno da aumentare gradualmente a 800 mg al giorno (dosaggio di mantenimento) nel corso di una settimana.

L'Enturen® dovrebbe essere assunto preferibilmente durante i pasti o con un po' di latte. E' consigliabile mantenere un appropriato apporto di fluidi, specialmente durante i primi giorni di trattamento, e in aggiunta, se necessario, si deve prescrivere un agente alcalinizzante delle urine.

4.3) Controindicazioni

Attacchi acuti di gotta. Il trattamento con l'Enturen® non dovrebbe essere iniziato durante un attacco acuto di gotta.

Ulcera gastroduodenale (in atto o anamnestica).

Ipersensibilità già nota al sulfonpirazone o ad altri derivati pirazolici (fenilbutazone, ecc.). Il sulfonpirazone è controindicato in pazienti nei quali attacchi di asma, orticaria, o rinite acuta vengono precipitati dall'acido acetilsalicilico o da altri farmaci con attività inibente la sintesi delle prostaglandine.

Lesioni parenchimali gravi del fegato o dei reni (anche all'anamnesi).
Porfiria. Discrasie ematiche (anche all'anamnesi).

Diatesi emorragica (per es. disturbi nella coagulazione del sangue).

4.4) Avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

Il trattamento dovrebbe essere iniziato aumentando con cautela il dosaggio in pazienti con gastrite cronica, livelli plasmatici elevati di acido urico e/o nefrolitiasi o coliche renali, in atto o all'anamnesi, in pazienti in trattamento contemporaneo con diuretici, o anche nei casi in cui il trattamento con Enturen® viene ripreso dopo una interruzione.

Come in tutti i casi di terapia a lungo termine con uricosurici, i test sulla funzionalità renale dovrebbero essere fatti regolarmente, specialmente se il paziente ha una preesistente insufficienza renale.

Dal momento che l'Enturen® può causare ritenzione di sali e acqua, è richiesta cautela per quei pazienti con conclamata o latente insufficienza cardiaca.

Nei casi in cui si verificano reazioni allergiche della pelle, l'Enturen® dovrebbe essere sospeso.

Come per tutti i derivati del pirazolone, i pazienti che ricevono l'Enturen® dovrebbero essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica, e si raccomanda che un esame emocromocitometrico venga fatto regolarmente, interrompendo il trattamento in caso di riduzione degli elementi cellulari ematici.

L'Enturen®, essendo un potente agente uricosurico, specialmente all'inizio del trattamento, può portare a calcolosi urinaria e a coliche renali; quindi è consigliabile un adeguato apporto di fluidi e l'alcalinizzazione dell'urina con bicarbonato di sodio.

Il sulfonpirazone, in soggetti con iperuricemia o gotta, può, specie all'inizio della terapia precipitare un attacco acuto di artrite. Dal momento che il sulfonpirazone può potenziare l'effetto degli anticoagulanti orali, il dosaggio di questi deve essere riaggiustato, in base al tempo di protrombina, quando si incomincia o si interrompe il trattamento con Enturen®.

A questo scopo, il tempo di protrombina dovrebbe essere controllato ogni giorno per alcuni giorni.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5) Interazioni medicamentose

Interazioni farmacocinetiche:

- Anticoagulanti orali (specialmente i derivati della cumarina come l'acenocumarolo od il warfarin): l'inibizione degli enzimi microsomiali epatici ritarda il metabolismo degli anticoagulanti e potenzia il loro effetto, e come risultato può aumentare il rischio di emorragia.
- Sulfonilurea (per es. tolbutamide): lo spiazzamento della sulfonilurea dai legami con le proteine plasmatiche, come l'inibizione degli enzimi microsomiali epatici, ritarda il loro metabolismo, prolungando così le loro concentrazioni plasmatiche, con il risultato che il loro effetto ipocalcémico può essere potenziato.
- Antidiabetici orali: l'Enturen® intensifica l'azione degli antidiabetici orali. Tale possibilità va tenuta presente in modo da adattare la posologia alle necessità del paziente (sulla base dei controlli della glicemia).
- Sulfonamidi: lo spiazzamento delle sulfonamidi dai loro legami con le proteine plasmatiche può portare ad un aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.
- Penicilline (per es. Penicillina G): l'inibizione della secrezione tubulare può aumentare le concentrazioni plasmatiche delle penicilline.
- Teofillina: l'attivazione degli enzimi microsomiali epatici e la conseguente accelerazione del metabolismo, diminuisce la concentrazione plasmatica della teofillina.
- Fenitoina: lo spiazzamento della fenitoina dai legami con le proteine plasmatiche e l'inibizione degli enzimi microsomiali epatici rallenta il metabolismo della fenitoina, prolungando così la sua emivita aumentandone la concentrazione plasmatica.

Interazioni farmacodinamiche:

- Salicilati: a causa dell'antagonismo tra salicilati e sulfonpirazone, l'effetto uricosurico di quest'ultimo è diminuito; questa diminuzione può portare a ritenzione di acido urico e ad esacerbazione della gotta. Il sulfonpirazone può anche inibire la secrezione tubulare dei salicilati, e di conseguenza la loro concentrazione nel plasma può aumentare.
- Sostanze che agiscono sull'emostasi: tali sostanze, per es. farmaci antireumatici non steroidei , possono esercitare un effetto sinergico sul sistema di coagulazione del sangue e così aumentare il rischio di emorragia.

4.6) Impiego del farmaco durante la gravidanza e durante l'allattamento

Come regola generale non si dovrebbero assumere farmaci durante i primi tre mesi di gravidanza, e i benefici e i rischi dovrebbero essere attentamente considerati durante tutto il periodo di gravidanza.

L'esperienza finora acquisita con l'uso dell'Enturen® in gravidanza non è sufficiente a garantire la sicurezza d'impiego.

L'uso dell'Enturen® dovrebbe quindi essere evitato durante la gravidanza salvo i casi in cui non esista una alternativa più sicura. Non è noto se il principio attivo dell'Enturen® e/o i suoi metaboliti passino nel latte materno.

Per ragioni di sicurezza le madri che allattano dovrebbero evitare di assumere il farmaco.

4.7) Effetti sulla capacità di guida o sull'uso di macchine

Nessuno noto.

4.8) Effetti indesiderati

Tratto gastrointestinale

Frequentemente: disturbi lievi e transitori del tratto gastrointestinale, come nausea vomito, diarrea, dolore epigastrico.

In casi isolati: sanguinamento gastrointestinale e ulcere.

Apparato urogenitale

Raramente: insufficienza renale acuta (per lo più reversibile), specialmente in caso di dosaggi iniziali alti.

In casi isolati: ritenzione idrosalina.

Cute

Raramente: reazioni allergiche (per es. esantema da farmaco, orticaria, eruzioni cutanee, che impongono l'interruzione del trattamento).

Sangue

In casi isolati: leucopenia, anemia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica.

Fegato

In casi isolati: disfunzione epatica (incremento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina), ittero ed epatite.

4.9) Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico.

Sintomi: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, ipotensione, aritmie cardiache, iperventilazione, disordini respiratori, riduzione dello stato di coscienza, coma, attacchi epilettici, oliguria o anuria, insufficienza renale acuta, coliche renali, ittero.

Trattamento

Rimozione e/o inattivazione del farmaco:

induzione di vomito e/o lavanda gastrica; carbone attivo; catartico salino, se si pensa che sia il caso.

Una diuresi forzata non è di alcuna utilità.

Trattamento della sintomatologia specifica

- Prestare attenzione alle funzioni vitali del paziente (livello di coscienza, funzionalità cardiovascolare, respiratoria, epatica e renale); se necessario fornire misure di supporto.

- Per combattere l'insufficienza respiratoria: intubazione endotracheale e ventilazione artificiale.

- Per combattere l'acidosi metabolica: bicarbonato di sodio in dosi appropriate.

- In caso di insufficienza renale prolungata: emodialisi.
- Nel caso di colica renale acuta dovuta ad escrezione elevata di acido urico o di cristallizzazione di urati intraluminale nei tubuli distali e nei dotti collettori, la solubilità dell'acido urico può essere migliorata alcalinizzando l'urina (fino ad un pH di 7 o superiore) dando bicarbonato di sodio e/o un'inibitore dell'anidraasi carbonica come l'acetazolamide, e somministrando fluidi e un potente diuretico, per es. furosemide o mannitolo, per aumentare il volume delle urine.
- Per rimuovere il sulfpirazone assorbito e i suoi metaboliti, si può ricorrere all'emoperfusione, anche se non sono ancora disponibili dati sulla sua efficacia.
- Tenere presente la possibilità di emorragia gastrointestinale; prendere appropriate misure per una precoce diagnosi di tali emorragie, in modo da poter fornire adeguato trattamento se ce ne fosse la necessità.

5) Proprietà' farmacologiche

5.1) Proprietà' farmacodinamiche

Il sulfpirazone, principio attivo dell'Enturen®, inibisce il riassorbimento tubulare dell'acido urico, la cui escrezione renale viene quindi aumentata.

L'effetto uricosurico del sulfpirazone, somministrato per bocca si prolunga fino a 10 ore. L'Enturen® non possiede significative proprietà antinfiammatorie o analgesiche.

Il sulfpirazone influenza le interazioni fra le piastrine del sangue ed i vasi sanguigni in diversi modi:

- riduce l'adesività e l'aggregazione delle piastrine in vari modelli in vivo, ex vivo, e in vitro ed inibisce la reazione di rilascio delle piastrine in certe malattie vascolari (per es. arteriosclerosi).

Probabilmente è importante in questo contesto la capacità del sulfpirazone di interferire con la sintesi delle prostaglandine da parte delle piastrine. Nell'uomo, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica è più prolungata del periodo di circolazione del sulfpirazone nel plasma; questa attività prolungata può essere ascritta al metabolita del sulfpirazone escreto lentamente.

In certe malattie vascolari e difetti reumatici delle valvole cardiache (stenosi mitralica) il sulfpirazone allunga, riportandolo alla normalità, il tempo di sopravvivenza delle piastrine.

5.2) Proprietà' farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, la sostanza attiva è assorbita rapidamente e quasi completamente (> 85%). In seguito ad una singola dose orale di 400mg di sulfpirazone, dopo 1-2 ore si verificano dei picchi plasmatici di 26-42 µg/ml. Il sulfpirazone ha un'emivita di 2-4 ore.

In seguito a somministrazioni ripetute di sulfpirazone, a dosi di 400 mg 2

volte al giorno per 23 giorni, si è osservata una significativa diminuzione dei valori AUC e un aumento della clearance del farmaco a paragone di valori osservati dopo una dose singola. Dopo una dose multipla di 400 mg 2 volte al giorno, la concentrazione media dello stato stazionario del sulfpirazone è di 5,1 µg/ml, che corrisponde solo alla metà del valore calcolato dopo una dose singola (9,6 µg/ml).

La ragione di questo sta in un aumento della clearance totale causata dal fatto che il farmaco induce il suo proprio metabolismo.

Il sulfpirazone è metabolizzato per riduzione a solfuro e per ossidazione a solfone e a composti ossidrilati.

Il metabolita solfuro inibisce l'aggregazione delle piastrine in vitro circa 12 volte più efficacemente dello stesso sulfpirazone. A paragone col sulfpirazone, le concentrazioni del metabolita solfuro sono basse.

I picchi delle concentrazioni di solfuro sono raggiunti dopo circa 19 ore dalla somministrazione di una singola dose di sulfpirazone, e l'emivita di eliminazione del metabolita solfuro dal plasma ammonta a più di 12 ore. Il sulfpirazone induce il metabolismo degli enzimi microsomiali del fegato.

Il volume di distribuzione del sulfpirazone dopo somministrazione orale è di $20 \pm 5,7$ litri o 0,35 litri/Kg.

Il sulfpirazone viene legato alle proteine plasmatiche fino al 98,8%.

La quantità di sulfpirazone escreto con le urine e le feci è equivalente a circa il 95% della dose assunta. Della porzione escreta nelle urine, circa il 40% è inalterato, il rimanente consiste in metaboliti non coniugati o glicuronizzati. Nei pazienti anziani non avvengono cambiamenti significativi nella farmacocinetica del sulfpirazone.

L'insufficienza renale non porta ad accumulo del sulfpirazone nel plasma. In pazienti con una clearance di creatinina minore di 10 ml/min, le concentrazioni plasmatiche del sulfpirazone non differiscono significativamente da quelle dei soggetti sani.

5.3) Studi preclinici

I risultati degli esperimenti sugli animali indicano che l'Enturen non è mutageno, né carcinogeno o teratogeno.

6) Informazioni farmaceutiche

6.1) Elenco degli eccipienti

Silice precipitata, cellulosa microcristallina, gelatina, magnesio stearato, amido di mais, sodio carbossimetilcellulosa, sodio carbossimetilamido, metilidrossipropilcellulosa, ferro ossido rosso, polisorbato 80, talco, titanio biossido.

6.2) Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3) Validità

Il periodo di validità del confezionamento integro, è di 5 anni.

6.4) Precauzioni speciali per la conservazione

Proteggere dal calore.

6.5) Natura e capacità del contenitore

Blister in PVC atossico contenente 20 compresse bisecabili da 400 mg.

7) Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Medivis S.r.l.

Corso Italia,171

Catania

8) Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

A.I.C. N. 019350026

9) Data di rinnovo dell'A.I.C.

Data dell'ultimo rinnovo 1 Marzo 2005.

10) Tabella di appartenenza secondo il D.P.R. 309/90.

Non pertinente.

11) Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.