

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

ARTRICOL 600 mg compresse rivestite

ARTRICOL 600 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

ARTRICOL 600 mg compresse rivestite - Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo: amtolmetina guacil mg 600

ARTRICOL 600 mg granulato per sospensione orale – Una bustina da 4 g di granulato contiene:

Principio attivo: amtolmetina guacil mg 600

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite, granulato per sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide, osteoartrite, reumatismo extra-articolare, dolore post-operatorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere adattata alla situazione patologica per la quale ARTRICOL viene prescritto e alle esigenze del singolo paziente.

In termini generali la posologia quotidiana da 600 mg, realizzabile con somministrazione unica, è quella proponibile per la maggior parte delle indicazioni e dei pazienti per i quali il farmaco è indicato. In fase di attacco la somministrazione può essere aumentata a 2 compresse o bustine al dì in dose ripetuta ogni 12 ore.

Nel caso di pazienti anziani la posologia indicata potrà essere corretta dal medico per adeguarla alle condizioni degli organi deputati alla metabolizzazione ed alla escrezione.

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 sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

ARTRICOL è controindicato in pazienti con ipersensibilità verso uno dei componenti ed in quelli in cui farmaci anti-infiammatori non steroidei abbiano indotto asma, rinite ed orticaria.

È inoltre controindicato in pazienti con ulcera gastroduodenale in fase attiva, 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).

Severa insufficienza cardiaca.

Terzo trimestre di gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In pazienti affetti da malattie epatiche o renali, ipertensione e/o insufficienza miocardica o con anamnesi di coagulopatie o in terapia anticoagulante, il trattamento cronico con ARTRICOL deve essere effettuato sotto controllo clinico. 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. Nei nefropazienti la dose giornaliera deve essere opportunamente ridotta sulla base della funzione renale.

Poiché sono state segnalate alterazioni oculari in pazienti in trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei, qualora dovessero verificarsi disturbi visivi si dovrà sospendere il trattamento ed effettuare un esame oftalmologico. Possono verificarsi reazioni allergiche.

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di **ARTRICOL** nei pazienti in età pediatrica, pertanto il prodotto non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 12 anni.

L'uso di **ARTRICOL** 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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.8).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: 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.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 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 (vedi sotto e sezione 4.5).

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 (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono **ARTRICOL** 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 (vedi sezione 4.8).

Gli effetti indesiderati a livello dell'apparato gastrointestinale possono essere minimizzati assumendo il farmaco a stomaco pieno o in associazione ad antiacidi.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

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). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per amtolmetina guacil.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con

amtolmetina guacil soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

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 (vedi 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. **ARTRICOL** deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

La somministrazione di **ARTRICOL** dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni

Non sono state osservate interazioni negative con gli altri farmaci di possibile contemporaneo impiego ad esclusione degli antistaminici (anti H1) che limitano la liberazione di neuropeptidi gastroprotettivi.

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4). **ARTRICOL**, in presenza di warfarin, pur non modificandone il legame proteico, può determinare un aumento del tempo di sanguinamento in taluni pazienti.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4). Nel trattamento combinato con farmaci corticosteroidi **ARTRICOL** può consentire un effetto di risparmio di questi.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 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 **ARTRICOL** 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

Gravidanza

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 primo e il secondo trimestre di gravidanza, amtolmetin guacil non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se amtolmetin guacil 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, amtolmetin guacil è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Pur non avendo gli studi negli animali evidenziato attività teratogena, data la novità del farmaco, l'uso non è consigliato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Qualora il trattamento dovesse provocare vertigini, è bene evitare la guida di automobili e l'uso di macchinari pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Gastrointestinali: 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 (vedi sezione 4.4).

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

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Il farmaco può provocare raramente dolore epigastrico, riduzione dell'appetito, riaccensione di pregressa ulcera gastrica, o sanguinamento gastro-intestinale, cefalea, manifestazioni cutanee (eritemi, prurito, orticaria), secchezza delle fauci, disturbi della vista e dell'udito, ritenzione idrica, depressione, diminuzione di emoglobina ed ematocrito, azotemia. Raramente, con tolmetina ed altri anti-infiammatori non steroidei possono verificarsi: glossite, stomatite, anemia emolitica, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, porpora.

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

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica (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 sezione 4.4).

Qualsiasi altro effetto indesiderato deve essere segnalato al proprio medico curante o al proprio farmacista.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio e' opportuno lo svuotamento gastrico seguito da eventuale terapia coadiuvante

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anti-infiammatorio non steroideo.

Codice ATC M01AX49

ARTRICOL e' un antiinfiammatorio di sintesi non steroideo della classe chimica dei pirroli, peculiarmente dotato di notevole attivita' analgesica ed antipiretica, rispetto agli altri anti-infiammatori non steroidei.

Come per altri farmaci anti-infiammatori non steroidei lo specifico meccanismo d'azione non e' del tutto noto, anche se a questo partecipa l'inibizione della sintesi di prostaglandine.

Nei test sperimentali di attivita' antiflogistica l'azione permane sino a 72 ore dopo una unica somministrazione, durata di gran lunga superiore a quella riscontrabile per gli altri FANS.

La buona tollerabilita' riscontrata nel trattamento a lungo termine (1 anno) in una specie sperimentale, la scimmia, che consente una notevole estrapolazione alla specie umana, come pure nell'uomo (eta' 60-80 anni, durata 6 mesi), accertata con esame esofago-gastroscopico, rende **ARTRICOL** particolarmente adatto al trattamento di patologie osteomio-articolari nei soggetti anziani.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

L'assorbimento di **ARTRICOL** dopo somministrazione orale e' rapido e completo. La sua trasformazione metabolica in prodotti attivi avviene altrettanto rapidamente per cui il prodotto come tale e' scarsamente individuabile nel plasma e nei tessuti. I prodotti attivi raggiungono elevate concentrazioni nei tessuti, ed in particolare nel liquido sinoviale, con rapida remissione dei fenomeni flogistici e del dolore.

Nel ratto i livelli plasmatici dei derivati attivi aumentano in maniera lineare con le dosi, mentre i parametri farmacocinetici non riferiti alle concentrazioni ($t_{1/2}$ Kel, Cl, Vd) descrivono un comportamento cinetico di primo ordine, e perciò non dose-dipendente.

L'eliminazione del prodotto e' pressoché completa entro 24 ore ed avviene prevalentemente con le urine in forma di prodotti non glucuronati (77% della dose somministrata).

Modesta l'escrezione biliare (9,4%) e fecale (7,5%).

La scarsa eliminazione con le feci di **ARTRICOL** e dei suoi metaboliti (circa 4%) indica che la dose somministrata e' quasi interamente assorbita.

Studi condotti su ratti femmine al termine della gravidanza evidenziano una scarsa permeabilita' placentare di **ARTRICOL** e dei suoi derivati metabolici che raggiungono nel fegato dei feti concentrazioni 4 volte inferiori a quelle delle madri.

Sia nel ratto che nell'uomo, dopo trattamento ripetuto non sono stati riscontrati ne' fenomeni di accumulo di **ARTRICOL** ne' induzione metabolica indotta dal farmaco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una completa batteria di prove farmacologiche e di studi di tossicità acuta, sub-acuta, cronica e riproduttiva e i test di mutagenesi non hanno evidenziato attività tossiche tali da limitare l'impiego terapeutico di **ARTRICOL**.

La DL50 per via orale nel topo e nel ratto supera i 4 g/kg. Negli studi di tossicità subacuta, il trattamento orale protratto per 13 settimane nel ratto a dosi di 80-200-500 mg/kg (rispettivamente 8-20-50 volte superiori a quella terapeutica nell'uomo) ha provocato rare erosioni gastriche di entità e frequenza dose-dipendente, reversibili con la sospensione del farmaco; nel cane, specie particolarmente sensibile all'azione gastrolesiva degli anti-infiammatori, dosi di 45 mg/kg/die per 13 settimane hanno provocato soltanto in pochi animali effetti gastrolesivi e nefrotossici.

Lo studio di tossicità cronica (12 mesi) è stato condotto per via orale nel ratto (40-120-360 mg/kg/die) e nella scimmia (40-80-160 mg/kg/die)

Nel ratto è stata osservata, con la dose elevata, modesta ipertrofia papillare renale, prontamente reversibile dopo cessazione del trattamento, mentre erano assenti gli effetti gastrolesivi tipici dei trattamenti cronici con dosi elevate di altri anti-infiammatori.

Non risultò alcuna evidenza di tossicità sistemica, anche per le dosi più elevate.

Nella scimmia il trattamento cronico con **ARTRICOL** è stato ben tollerato, anche per le dosi più elevate, pari a circa 20 volte quella terapeutica nell'uomo.

In studi specifici, la sostanza si è rilevata priva di effetti mutageni e teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Lista degli eccipienti

ARTRICOL 600 mg compresse rivestite

Lattosio monoidrato, sodio amido glicolato, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, macrogol 6000, ferro ossido giallo, ferro ossido rosso.

ARTRICOL 600 mg granulato per sospensione orale

Polisorbato 80, xanthan gum, sodio amido glicolato, silice precipitata 200, lattosio, aspartame, aroma albicocca polvere, aroma pesca polvere, aroma passion fruit polvere, aroma melone polvere, latte magro polvere.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci ad esclusione degli antistaminici (anti H1) che ne limitano l'azione gastroprotettiva dovuta a liberazione di neuropeptidi gastrici.

6.3 Validità

La durata di stabilità è di 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Contenitore e confezioni

Le compresse sono confezionate in blister di PVC opaco e alluminio: astuccio da 30 compresse rivestite da 600 mg

Il granulato è confezionato in bustine: 30 bustine di granulato da 600 mg

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Medosan Industrie Biochimiche Riunite Srl – Via di Cancelliera 12, 00040 Albano Laziale (Roma)
Concessionario per la vendita: Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. – Via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

30 compresse rivestite 600 mg - AIC n. 028092029
30 bustine granulato per sospensione orale – AIC n. 028092043

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

30 compresse rivestite 600 mg – novembre 1994/novembre 2004
30 bustine granulato per sospensione orale – luglio 2001/novembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2007

Agenzia Italiana del Farmaco