

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Provenal 250 ULS capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene: 250 ULS di Sulodexide.

Eccipienti con effetti noti: 1,8 mg di sodio lauril solfato e l'involucro della capsula molle contiene: 0,2 mg di sodio p-ossibenzoato di etile (E 215) e 0,1 mg di sodio p-ossibenzoato di propile (E 217).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ulcere venose croniche.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di 2 capsule al giorno per via orale, preferibilmente prima dei pasti.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità individuale accertata verso l'eparina e gli eparinoidi.

Diatesi e malattie emorragiche.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### **Tracciabilità**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Nei casi in cui è in atto un trattamento con anticoagulanti è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulanti.

Questo medicinale contiene sodio p-ossibenzoato di etile (E 215) e sodio p-ossibenzoato di propile (E 217), nella composizione dell'involucro della capsula molle, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

## Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'

**Provenal contiene sodio p-ossibenzoati** nella composizione dell'involucro della capsula molle. Questi possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

Essendo il Sulodexide una molecola eparinosimile può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-fetotossici (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Provenal durante la gravidanza.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Provenal non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono classificati per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite 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 ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni da ipersensibilità.

#### Patologie gastrointestinali

Non nota: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito ed epigastralgia.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: eruzione allergica.

Le eventuali manifestazioni allergiche scompaiono rapidamente con la sospensione del trattamento; istituire, se del caso, una terapia adeguata.

#### 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'incidente emorragico è l'unico effetto ottenibile da un sovradosaggio. In caso di emorragia occorre iniettare come si usa nelle "emorragie epariniche", Solfato di Protamina all'1% (3 ml i.v. = 30 mg).

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, eparinici, codice ATC: B01AB11.

Il Sulodexide ha dimostrato, negli studi di farmacodinamica, di essere attivo in numerosi modelli di dislipidemie come quelle indotte da margarina, fruttosio, etanolo, dieta ipercolesterolemica e da siero eterologo. Tale attività è mediata dalla liberazione e attivazione delle lipoproteinolipasi; è accertato inoltre che il Sulodexide inibisce l'"uptake" delle lipoproteine VLDL da parte della parete arteriosa o a causa della formazione di complessi o a causa della tendenza del Sulodexide a legarsi all'endotelio. Tale legame oltre a permettere l'attivazione in loco delle lipoproteinolipasi determina anche l'inibizione del "binding" della trombina. L'aumentata attività respiratoria del tessuto aortico, la diminuita viscosità ematica, la diminuita adesività piastrinica possono essere considerati come effetti indiretti del meccanismo d'azione del Sulodexide, meccanismo che, fra l'altro, coinvolge gli inibitori della plasmina (attività fibrinolitica) e di altre sieroproteasi (attività anti-Xa, attività anticomplementare, ecc.). Agli effetti sul quadro lipemico e coagulativo fanno riscontro analoghi effetti a livello epatico e soprattutto vascolare e cardiaco: infatti nei modelli di aterosclerosi sperimentale si osserva l'inibizione dell'accumulo sottointimale di lipidi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Il Sulodexide presenta un assorbimento attraverso la barriera gastro-intestinale dimostrabile in base agli effetti farmacodinamici dopo somministrazione orale, intraduodenale, intraileale e rettale nel ratto. Sono state dimostrate le correlazioni dose-effetto e dose-tempo nel ratto e nel coniglio previa somministrazione per le vie sopraelencate.

#### Distribuzione

La sostanza marcata con Trizio si accumula inizialmente nelle cellule dell'intestino per poi essere liberata dal polo sierico nel circolo sistemico. Il livello di Trizio plasmatico aumenta per 9 ore e la concentrazione del radioisotopo aumenta nel tempo significativamente a livello di: cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo, plasma.

#### Biotrasformazione

Metabolismo epatico.

#### Eliminazione

Escrezione urinaria.

#### Linearità/Non linearità

Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazioni i.m. ed i.v. hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto con le normali posologie.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

*Tossicità acuta.* Somministrato nel topo e nel ratto, non provoca alcuna sintomatologia tossica fino alle dosi di: 240 mg/kg per os e 144 mg/kg per i.m. nel topo; 144 mg/kg per i.p.; 54 mg/kg per i.v., nel ratto.

DL<sub>50</sub>: la DL<sub>50</sub> nel topo è di 2595 mg/kg/i.m.; 1980 mg/kg/i.p.; 9000 mg/kg/os; la DL<sub>50</sub> nel ratto è di 3240 mg/kg/i.m.; 2385 mg/kg/i.p.; 9000 mg/kg/os.

*Tossicità subacuta.* Somministrato per 28 giorni i.v. alla dose di 150 ULS/kg a cani non ha dato luogo a fenomeni di intolleranza, a variazioni dei parametri ematochimici e a modificazioni anatomopatologiche dei principali organi.

*Tossicità cronica.* Somministrato per os per 180 giorni alla dose di 200 ULS/kg nel cane non ha presentato al termine del trattamento alcuna variazione di rilievo del quadro ematologico, dei parametri urinari e fecali e di parametri istologici a carico dei principali organi.

*Tossicità fetale.* Alle prove di tossicità fetale nel coniglio è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici fino alla dose di 540 ULS/kg per via sottocutanea.

*Mutagenesi.* Risulta sprovvisto di attività mutagena nei seguenti test: Ames; sintesi riparativa non programmata di DNA in linfociti umani (UDS); non disgiunzione in Aspergillus; crossing-over in Aspergillus; soppressori di metionina in Aspergillus.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Eccipienti: Sodio laurilsolfato; Olio vegetale; Silice precipitata.

*Composizione dell'involucro:* Gelatina; Glicerolo; Sodio p-ossibenzoato di etile (E 215); Sodio p-ossibenzoato di propile (E 217); Ferro ossido marrone (E 172); Ferro ossido giallo (E 172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente. Nella via di somministrazione autorizzata non sono state segnalate incompatibilità chimiche del prodotto.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Scatola di cartone litografato, contenente 50 capsule molli in blister di PVC/AL.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Konpharma S.r.l.  
Via Pietro della Valle 1  
00193 - Roma

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

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

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 1978

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco