

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDOXEN 25 mg capsule rigide

INDOXEN 50 mg capsule rigide

INDOXEN 50 mg supposte

INDOXEN 100 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INDOXEN 25 mg capsule rigide

Principio attivo

Indometacina 25 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio 210 mg

INDOXEN 50 mg capsule rigide

Principio attivo

Indometacina 50 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio 289 mg

INDOXEN 50 mg supposte

Principio attivo

Indometacina 50 mg

INDOXEN 100 mg supposte

Principio attivo

Indometacina 100 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Supposte

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'Indoxen è indicato nella terapia di molte affezioni infiammatorie e non infiammatorie dell'apparato muscoloscheletrico, tra cui: artrite reumatoide, artrosi, gotta.

Artrite reumatoide

In molti pazienti affetti da artrite reumatoide cronica l'Indoxen produce una riduzione significativa del dolore e della rigidità entro 48 ore. In altri pazienti il trattamento dovrebbe essere continuato più a lungo prima che si riscontri un miglioramento soggettivo o una riduzione obiettiva della tumefazione e della dolorabilità articolare. In alcuni casi di artrite reumatoide cronica può essere necessario protrarre la terapia con Indoxen per almeno un mese prima che si possa concludere che essa non ha arrecato un beneficio significativo. Nell'artrite reumatoide acuta e nelle riacutizzazioni dell'artrite reumatoide cronica Indoxen di solito induce un rapido miglioramento con diminuzione del dolore, della dolorabilità e riduzione della tumefazione e della rigidità.

Artrosi

Indoxen riduce prontamente il dolore e spesso aumenta la mobilità articolare. Riporta progressivamente il paziente con mobilità articolare ridotta a un grado maggiore di attività e riduce in un'elevata percentuale di pazienti i sintomi di una artrosi non complicata.

Gotta

Negli attacchi acuti di gotta, la risposta all'Indoxen è di solito rapida e spesso importante. Una marcata riduzione del dolore può essere ottenuta entro 2-4 ore. La dolorabilità e il calore scompaiono entro 24-36 ore e la tumefazione diminuisce nello spazio di 3-5 giorni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia dell'Indoxen deve essere adattata ad ogni singolo paziente, in base alla risposta terapeutica ed alla tolleranza al farmaco. Iniziando con basse dosi (75 mg al giorno), se la risposta terapeutica iniziale è inadeguata la posologia va gradualmente aumentata. Una posologia di 100-150 mg al giorno di solito assicura una risposta terapeutica adeguata.

Raramente si deve ricorrere a dosi superiori ai 200 mg al giorno. Raggiungendo o superando tale posologia, si può verificare un aumento dell'incidenza degli effetti collaterali, in particolare della cefalea e dei disturbi gastro-intestinali. In tal caso può essere necessaria una temporanea riduzione della posologia.

Posologia consigliata: 100-200 mg al giorno, come segue:

- capsule da 25 mg:
1-2 capsule 2-4 volte al giorno per via orale (ingerire le capsule intere, preferibilmente a stomaco pieno);
- capsule da 50 mg:
1 capsula 2-4 volte al giorno per via orale (ingerire le capsule intere, preferibilmente a stomaco pieno);
- supposte da 50 mg:
1 supposta 2-4 volte al giorno;
- supposte da 100 mg:

1 supposta 1-2 volte al giorno.

Desiderando associare la somministrazione di Indoxen capsule con Indoxen supposte è opportuno somministrare una supposta da 100 mg la sera prima di coricarsi e il giorno successivo somministrare le capsule, quanto basta al raggiungimento della posologia giornaliera stabilita.

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 paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Nel trattamento ai pazienti anziani l'Indoxen dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela e la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Pazienti con insufficienza renale

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza renale per questo l'Indoxen dovrebbe essere utilizzato con particolare attenzione in questi pazienti.

Pazienti con insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza epatica per questo l'Indoxen dovrebbe essere utilizzato con particolare attenzione in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Indoxen non deve essere utilizzato in pazienti fino a 14 anni di età. Le indicazioni, la posologia e la sicurezza del trattamento non è stata stabilita in pazienti appartenenti a questa popolazione (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

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

Nei bambini al di sotto dei 14 anni.

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.

Soggetti con manifestazioni idiosincrasiche, nei malati con disturbi psichici, negli epilettici, nei parkinsoniani.

L'Indoxen è controindicato nei pazienti allergici all'acido acetilsalicilico.

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Le supposte sono controindicate in pazienti con storia recente di proctite.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Può verificarsi, di solito, in fase iniziale di trattamento con Indoxen, cefalea accompagnata talora da vertigine o stordimento. Iniziando la terapia con dosi basse ed aumentando gradualmente la posologia, si riduce al minimo l'incidenza della cefalea. Raramente l'intensità di questi effetti induce all'interruzione del trattamento, ma se la cefalea persiste malgrado la riduzione della dose, la terapia con l'indometacina dovrebbe essere interrotta.

L'uso di Indoxen 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 paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 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 paragrafo 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 paragrafo 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 (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Indoxen 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 (vedere paragrafo 4.8).

Occorre confrontare i rischi che si corrono continuando la terapia con Indoxen con i vantaggi che se ne possono trarre in ogni singolo paziente. In alcuni pazienti trattati con Indoxen supposte, sono stati segnalati tenesmo ed irritazione della mucosa rettale; l'esame sigmoidoscopico, praticato in numerosi pazienti, non ha però rivelato alcuna modificazione della mucosa.

Al pari degli altri farmaci dotati di attività antiflogistica-analgésica-antipiretica, anche l'indometacina può mascherare la sintomatologia obiettiva e soggettiva che di solito accompagna le malattie infettive. Il medico deve tenere presente tale possibilità, in modo da evitare qualsiasi ritardo nell'intraprendere la terapia appropriata per il processo infettivo. L'indometacina deve essere usata con cautela nei pazienti con processi infettivi in atto, ma tenuti sotto controllo terapeutico.

Sono stati segnalati depositi corneali e alterazioni retiniche, anche a livello della macula, in alcuni pazienti con artrite reumatoide ai quali è stato somministrato Indoxen. Alterazioni identiche sono state riportate in alcuni pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali non è stato somministrato Indoxen. Tuttavia, in caso di terapia a lungo termine, è conveniente eseguire esami oftalmologici ad intervalli periodici, poiché le suddette reazioni possono essere inizialmente asintomatiche. I pazienti devono essere seguiti attentamente dal medico onde eventualmente rilevare manifestazioni insolite di idiosincrasia al farmaco.

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

La somministrazione di Indoxen dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 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.

Indoxen deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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 stati dati sufficienti per

escludere un rischio simile per indometacina.

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

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza renale e con insufficienza epatica per questo l'Indoxen dovrebbe essere utilizzato con particolare attenzione in questi pazienti.

Indoxen 25 mg e Indoxen 50 mg capsule rigide contengono lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'antagonismo tra indometacina ed acido acetilsalicilico osservato in laboratorio sembra rivestire scarsa rilevanza clinica. La concentrazione plasmatica totale di indometacina più i suoi metaboliti inattivi aumenta con la contemporanea somministrazione di probenecid, probabilmente per la ridotta secrezione tubulare dei primi. Non si è però stabilito se la concentrazione di indometacina libera nel plasma venga ad essere alterata o se il dosaggio dell'indometacina debba essere corretto quando i due farmaci sono impiegati insieme. L'indometacina non interferisce negli effetti uricosurici del probenecid. L'indometacina antagonizza l'effetto natriuretico della furosemide.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 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 Indoxen 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%. È 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.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di indometacina potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, indometacina non deve essere somministrata se non strettamente necessario. Se indometacina è usata da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a indometacina per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio prenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con indometacina deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligoidramnios (vedere sopra);

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, Indoxen è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Poiché non è stata ancora accertata la possibilità di impiegare con sicurezza l'Indoxen durante l'allattamento, il suo uso in queste situazioni è da escludere.

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

I pazienti dovrebbero essere avvertiti della possibile insorgenza di vertigini, ed in tale evenienza dovrebbero evitare l'uso di motoveicoli ed attività potenzialmente pericolose che richiedano particolare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono state identificate, ma le frequenze non sono riportate a causa della limitata popolazione di pazienti.

Gli effetti indesiderati possono richiedere l'aggiustamento della dose e, nei casi più gravi, la sospensione del trattamento.

Tutti gli effetti indesiderati sono riportati in accordo con la terminologia MedDRA (Preferred Term).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Anemia, anemia aplastica, anemia emolitica, anemia secondaria, agranulocitosi, insufficienza midollare, leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, insonnia, nervosismo

Patologie del sistema nervoso

Coma, convulsione (crisi convulsiva), capogiro, cefalea, parestesia, sonnolenza, sincope, tremore, patologia del sistema nervoso

Patologie dell'occhio

Depositi corneali, dolore oculare, patologia retinica o maculare, retinopatia, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Perdita dell'udito, tinnitus, vertigine

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia

Patologie vascolari

Ipertensione, ipotensione, vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Asma, epistassi, dispnea (improvvisa)

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale, colite, stipsi, morbo di Crohn, diarrea, dispepsia, flatulenza, gastrite, patologia gastrointestinale, emorragia gastrointestinale a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi paragrafo 4.4), perforazione gastrointestinale, ematemesi, melena, ulcerazione della bocca, nausea, ulcera peptica, vomito

Patologie epatobiliari

Epatite sono stati riportati alcuni casi a decorso fatale, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia, angioedema, eritema nodoso, prurito, porpora, eruzione cutanea (rash), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, orticaria

Patologie renali e urinarie

Insufficienza nella funzione renale, glicosuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Emorragia vaginale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia, affaticamento, malessere, edema

Esami diagnostici

Urea ematica aumentata, aumento dell'INR

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 paragrafo 4.4).

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi paragrafo 4.4).

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

4.9 Sovradosaggio

I pazienti devono essere avvertiti di attenersi scrupolosamente al dosaggio prescritto, che deve essere adattato ad ogni singolo paziente, alla risposta terapeutica e alla tolleranza al farmaco.

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le terapie sintomatiche d'urgenza più idonee (quali lavanda gastrica, diuresi osmotica, dialisi, ecc.).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci Antinfiammatori ed antireumatici, codice ATC: M01AB01.

L'indometacina è un potente antinfiammatorio non steroideo dotato di marcata attività analgesica ed antipiretica. Il suo meccanismo d'azione è da mettere in relazione con l'inibizione della biosintesi delle prostaglandine (per inibizione della ciclossigenasi) e la sua attività terapeutica non è legata alla stimolazione ipofisi-surrene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'indometacina è rapidamente e pressoché completamente assorbita dal tratto gastro-intestinale dopo assunzione per via orale.

La concentrazione plasmatica massima è raggiunta entro 3 ore nel soggetto a digiuno, ma può avvenire alquanto in ritardo se il farmaco è preso dopo il pasto. Le concentrazioni plasmatiche necessarie per un effetto antinfiammatorio sono, normalmente, inferiori ad 1 mcg/ml. Le concentrazioni stazionarie in corso di somministrazione cronica sono di circa 0,5 mcg/ml. Il 90% dell'indometacina è legata alle proteine del plasma ed il farmaco è pure largamente legato ai tessuti. La concentrazione nel liquido cefalorachidiano è bassa. L'indometacina è in gran parte trasformata in metaboliti inattivi. Circa la metà di una dose orale unica è demetilata e circa il 10% viene coniugato con acido glicuronico dagli enzimi microsomiali epatici. Una parte è anche N-deacilata da un sistema diverso da quello microsomiale. Alcuni di questi metaboliti sono rilevabili nel plasma e metaboliti liberi e coniugati sono eliminati con le urine, la bile e le feci. I coniugati vanno incontro ad una circolazione entero-epatica. Dal 10 al 20% del farmaco viene eliminato immutato con le urine, in parte per secrezione tubulare. L'emivita plasmatica del farmaco immutato è da 2 a 3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel ratto per via orale è di 12 mg/kg, per i.p. è di 15 mg/kg; nel topo per via orale è di 50 mg/kg e per i.p. è di 28 mg/kg.

L'indometacina somministrata per 35-52-81 settimane a dosi giornaliere crescenti da 0,1 a 5 mg/kg, in varie specie animali, ha rivelato una tossicità (soprattutto a livello-gastro-intestinale) variabile a seconda della specie animale; la dose massima tollerata aumenta se assunta in modo frazionato o incorporata nella dieta. La dose tossica comunque è sempre assai più elevata di quella terapeutica.

Non vi sono ulteriori informazioni sui dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule rigide

lattosio, lecitina, silice, magnesio stearato.

I componenti delle capsule sono gelatina, biossido di titanio, ossido di ferro nero (solo per le capsule da 25 mg), indigotina, ossido di ferro giallo (solo per le capsule da 50 mg).

Supposte

acido edetico, α -Tocoferolo, gliceridi semisintetici solidi.

6.2 Incompatibilità

Non sono descritte incompatibilità assolute con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Capsule rigide: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Supposte: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 25 capsule da 25 mg in blister

Scatola da 25 capsule da 50 mg in blister

Scatola da 10 supposte da 50 mg

Scatola da 10 supposte da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capsule da 25 mg AIC n. 020676019

Capsule da 50 mg AIC n. 020676021

Supposte da 50 mg AIC n. 020676033

Supposte da 100 mg AIC n. 020676045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 ottobre 1982

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco