

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AFLOXAN 150 mg capsule rigide

AFLOXAN 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di proglumetacina (dimaleato):

Eccipienti con effetto noto: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di proglumetacina (dimaleato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide - Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia della infiammazione, del dolore e delle limitazioni funzionali.

In reumatologia:

Artrite reumatoide (artrite cronica primaria), spondilite anchilopoietica, osteoartrosi a varia localizzazione (colonna vertebrale, cervicale, lombare, bacino, anca, ginocchio, spalla, ecc.) e disturbi conseguenti (lombalgie, sciatalgie, ernia discale, radicoliti, ecc.), artropatie dismetaboliche (gota), infiammazioni reumatiche extra articolari (tendiniti, borsiti, sinoviti, tenosinoviti, periartrite scapolo-omerale, torcicollo, nevralgie e nevriti, fibromiositi).

In traumatologia:

Strappi muscolari, contusioni, lussazioni, distorsioni, fratture, artropatie post-operative, chirurgia ortopedica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Capsule da 150 mg: 2-3 capsule al dì o secondo prescrizione medica.

Compresse da 300 mg: 1-2 compresse al dì o secondo prescrizione medica.

La posologia è in funzione della risposta terapeutica del soggetto e del caso trattato.

Si consiglia di iniziare il trattamento con 3 capsule da 150 mg oppure con 2 compresse da 300 mg, in somministrazioni frazionate. Successivamente, a miglioramento avvenuto, come terapia di mantenimento, la posologia può essere ridotta a 2 capsule da 150 mg, oppure ad 1 compressa da 300 mg al dì. La terapia d'attacco dura mediamente 3-10 giorni e quella di mantenimento può variare da un minimo di 20 giorni a tempo da stabilirsi dal medico.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Afloxan è controindicato nei bambini al di sotto dei 14 anni d'età.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

La somministrazione del farmaco è controindicata in pazienti affetti da ulcera gastroduodenale in fase attiva. Pazienti con una precedente reazione broncospastica all'acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

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, renale ed epatica.

Edema angioneurotico o manifestazioni idiosincrasiche.

Patologie emorragiche pregresse o in corso, gravi disturbi della coagulazione, alterazioni dell'emopoiesi o gravi discrasie ematiche (come anemia, trombocitopenia, leucopenia).

Gravidanza e allattamento.

La somministrazione di Afloxan è sconsigliata nelle donne che intendono iniziare una gravidanza e dovrebbe essere sospesa in quelle che hanno problemi di fertilità o sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Uso in età pediatrica al di sotto dei 14 anni d'età

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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).

Particolari cautele devono essere adottate nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta. In tali pazienti è opportuno ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specie in caso di trattamenti prolungati.

Il prodotto può indurre manifestazioni neurotossiche a dosi superiori a quelle consigliate nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale. Particolare cautela deve essere rivolta ai pazienti affetti da disturbi psichiatrici, epilessia o morbo di Parkinson.

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

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

L'uso di AFLOXAN deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi inibitori selettivi della COX-2.

Al pari di altri farmaci dotati di attività antiflogistica e antipiretica, anche la proglumetacina può mascherare i sintomi che di solito accompagnano le malattie infettive. Il medico deve tener presente tale possibilità in modo da evitare qualsiasi ritardo nell'intraprendere la terapia appropriata al processo infettivo in atto. Si raccomanda cautela in caso di concomitante somministrazione di vaccini vivi.

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 4.2).

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 della 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 piastrinici come l'aspirina (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono AFLOXAN 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 - effetti indesiderati).

Sono stati segnalati depositi corneali o alterazioni retiniche in pazienti con artrite reumatoide ai quali è stata somministrata indometacina per periodi prolungati. Inoltre essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi in animali con FANS, si raccomanda, prolungandosi la terapia, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

In pazienti con difetti della coagulazione i FANS possono inibire l'aggregazione piastrinica. Cautela è anche richiesta in pazienti con una preesistente storia di asma bronchiale ed in quelli affetti da lupus eritematoso poiché potrebbe verificarsi una esacerbazione dei sintomi.

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, i FANS possono raramente determinare fenomeni allergici quali reazioni anafilattiche e anafilattoidi in soggetti predisposti.

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 (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. AFLOXAN 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 dati sufficienti per escludere un rischio simile per proglumetacina.

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

A causa dell'importanza delle prostaglandine per il mantenimento del flusso ematico renale, è richiesta particolare cautela o si impone l'esclusione dall'uso in caso di insufficienza cardiaca, insufficienza o ipoperfusione renale, ipertensione arteriosa, in pazienti in trattamento con diuretici ed in quelli reduci da interventi chirurgici maggiori, nonché in pazienti in età avanzata.

150 mg capsule rigide:

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

300 mg compresse rivestite con film:

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Anticoagulanti e ipoglicemizzanti orali: la proglumetacina (dimaleato) non ha mostrato alcuna prova di interazione con gli anticoagulanti orali o con agenti ipoglicemizzanti orali. Tuttavia è opportuno somministrarla con cautela nei pazienti in trattamento con questi farmaci.

In particolare con anticoagulanti poiché i FANS possono aumentarne gli effetti inibendo l'aggregazione piastrinica (vedi 4.4).

Antipsicotici: aumentata incidenza di sonnolenza in pazienti trattati contemporaneamente con indometacina metabolita attivo di AFLOXAN e aloperidolo.

Benzodiazepine: aumentata incidenza di vertigini in pazienti trattati contemporaneamente con indometacina metabolita attivo del Afloxan e diazepam.

Ciclosporina: i FANS possono aumentare la nefrotossicità della ciclosporina attraverso un effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine renali. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina i FANS devono essere somministrati con cautela e le funzioni renali strettamente monitorate.

Diflunisal: evitare l'uso concomitante. Il diflunisal può incrementare i livelli plasmatici di indometacina metabolita attivo del Afloxan inibendone la coniugazione glucuronica e, conseguentemente, riducendo l'escrezione renale.

Digossina sali di litio e fenitoina: i FANS possono elevare la concentrazione plasmatica di digossina, sali di litio e fenitoina.

Altri FANS: la contemporanea somministrazione di farmaci FANS può aumentare la frequenza di effetti collaterali.

Metroressato e altri agenti citotossici: i FANS incrementano la tossicità del metroressato provocandone un aumento delle concentrazioni plasmatiche (per diminuzione della secrezione tubulare).

Probenecid: La concentrazione plasmatica dell'indometacina metabolita attivo della proglumetacina può essere incrementata dall'uso concomitante di probenecid.

Chinoloni (come per es. Ciprofloxacina): possibile aumento del rischio di stimolazione del sistema nervoso centrale (casi isolati di convulsioni sono stati osservati con indometacina metabolita attivo del Afloxan)

Triamterene: una reversibile insufficienza renale è stata osservata in pazienti trattati concomitantemente con indometacina metabolita attivo del Afloxan e triamterene.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o 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 AFLOXAN 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. Fertilità, Gravidanza e allattamento

Afloxan è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

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 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

La somministrazione di AFLOXAN è sconsigliata nelle donne che intendano iniziare una gravidanza, dovrebbe essere sospesa in quelle che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità (vedere paragrafo 4.3).

4.7. Effetti sulle capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di capogiri o altri disturbi nervosi centrali, AFLOXAN può compromettere la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici effettuati, la Proglumetacina (dimalato) è stata generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali, quando si verificano, sono di solito indometacina-simili, ma con ridotta severità e più bassa incidenza.

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 AFLOXAN 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 – Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca. In rari casi anche aumento degli enzimi epatici.

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).

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens - Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse raggruppate in base alla Classificazione MedDRA, system Organ Class (SOC) "Internationally agreed Order of Importance" e ordinate secondo la frequenza (comune, non comune, rara, molto rara). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione sistemica organica | Molto comuni ≥ 1/10 | Comuni ≥ 1/100 ≤ 1/10 | Non comuni ≥ 1/1.000 ≤ 1/100 | Rari ≥ 1/10.000 ≤ 1/1.000 | Molto rari ≤ 1/10.000 | Incidenza sconosciuta |
|---|---|-----------------------------|--|--|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | | Anemia emolitica Agranulocitosi Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia | Anemia aplastica | |
| Disordini del sistema immunitario | | | | | Reazione anafilattica | |
| Disordini del metabolismo e della nutrizione | | | | Anoressia | Iperglicemia Iperpotassiemia | |
| Disordini psichiatrici | | | | Confusione | | Allucinazioni Depressione |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea | | Sonnolenza | Convulsione Parestesia | |
| Patologie dell'occhio | | | | | Diplopia Dolore orbitale Visione annebbiata | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | Vertigine | | Tinnitus | Perdita dell'udito | |
| Patologie cardiache | | | | Palpitazioni | Aritmia | Insufficienza cardiaca Infarto miocardico |
| Patologie vascolari | | | | Evento tromboembolico Ipertensione | Shock | Ictus |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | | Dispnea Asma Epitassi | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Dispepsia Costipazione Flatulenza | | Pancreatite Gastrite Ulcera peptica Stomatite | Perforazione gastrointestinale Emorragia gastrointestinale Ematemesi | | Morbo di Crohn Colite ulcerativa Melena |
| Patologie epatobiliari | | | | | Epatite Ittero Funzione epatica anormale | |

| <u>Classificazione sistemica organica</u> | <u>Molto comuni</u> <u>≥ 1/10</u> | <u>Comuni</u> <u>≥ 1/100</u> <u>≤ 1/10</u> | <u>Non comuni</u> <u>≥ 1/1.000</u> <u>≤ 1/100</u> | <u>Rari</u> <u>≥ 1/10.000</u> <u>≤ 1/1.000</u> | <u>Molto rari</u> <u>≤ 1/10.000</u> | <u>Incidenza sconosciuta</u> |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|------------------------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea | | Reazione di fotosensibilità Prurito | Necrolisi tossica epidermica Sindrome di Stevens-Johnson Angioedema Porpora Peteccia | |
| Patologie renali e urinarie | | | | | Glicosuria Proteinuria Nefrite interstiziale acuta Ematuria | Insufficienza renale |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | | | Emorragia vaginale | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Edema | | | Dolore toracico | |

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

Non sono noti casi di sovradosaggio con Afloxan. Tuttavia, in caso di sintomi quali spasmi, convulsioni, disorientamento, etc. si consigliano misure di supporto e sintomatiche (lavanda gastrica, monitoraggio delle funzioni epatiche e renali).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il meccanismo d'azione della sostanza consiste nell'inibizione delle ciclossidasi e quindi della biosintesi delle prostaglandine. Inibisce inoltre la formazione di altri mediatori dell'infiammazione (bradichinine, ecc.). Per questo suo meccanismo d'azione la Proglumetacina (dimaleato) svolge un'azione antiinfiammatoria, che si può mettere in evidenza su diversi modelli di infiammazione, per esempio su quelli acuti con carragenina nel ratto, su quelli subacuti come quelli da "cotton pellets" nel ratto e su quelli cronico-immunitari, come l'artrite da adiuvante di Lewis nel ratto. Tali azioni si possono osservare con dosi orali di 3-70 mg/kg a seconda delle diverse condizioni sperimentali. La Proglumetacina (dimaleato) inoltre ha un'azione analgesica a 9 mg/kg per via orale (modello di Randall e Selitto nel ratto) e a 10 mg/kg per via orale nel topo. La Proglumetacina (dimaleato), infine, ha un'azione antipiretica che si può mettere in evidenza per esempio con 10 mg/kg orali nel

ratto. La Proglumetacina (dimaleato) è praticamente priva di altri effetti farmacologici, per esempio sul sistema nervoso centrale, neurovegetativo, ecc. Risultati particolarmente interessanti si sono ottenuti studiando le attività gastro-lesive, intestino-lesive e cartilagine-lesive della Proglumetacina (dimaleato).

Probabilmente, in virtù del mascheramento chimico dell'acetossile del nucleo indolico, noto per la sua isto-lesività, e per la presenza nella molecola della Proglumetacina (dimaleato) di una componente citoprotettiva gastrica, gli effetti gastro e intestino-lesivi della Proglumetacina (dimaleato) risultano pressoché nulli, o comunque molto inferiori a quelli provocati da altri agenti antiinfiammatori comunemente usati.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La Proglumetacina (dimaleato) dopo somministrazione orale è assorbita come tale dal tratto gastroenterico.

Nell'organismo avviene un processo di biotrasformazione. I metaboliti più importanti della Proglumetacina (dimaleato) sono l'acido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metossi-indol-3-acetico e derivati, la N-benzoil-N',N'-di-n-propil-DL-isoglutamina e derivati, l'etanolo-propanolo-piperazina e derivati. Dopo la somministrazione orale singola di Proglumetacina (dimaleato), i metaboliti attivi raggiungono i picchi plasmatici massimi dopo 3-5 ore e scompaiono dal plasma dopo 12-24 ore. La Proglumetacina (dimaleato) non si lega alle proteine plasmatiche. Dopo somministrazione orale di Proglumetacina (dimaleato) radiomarcata, il 20-30% della radioattività viene ritrovata nelle urine delle 48 ore successive alla somministrazione, e il 70-80% della radioattività si riscontra nelle feci delle 72 ore successive alla somministrazione.

E' dimostrato un circolo entero-epato-enterico della Proglumetacina (dimaleato) e dei suoi metaboliti. Trattamenti ripetuti nell'uomo non provocano un accumulo della Proglumetacina (dimaleato) o dei suoi derivati nel sangue.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per somministrazione acuta

DL₅₀ topo CFI - orale 268 mg/kg.

DL₅₀ ratto SD - orale 426 mg/kg.

DL₅₀ ratto SD - sottocute 362 mg/kg.

Tossicità per somministrazioni ripetute

Ratti SD 6 mesi: somministrazioni orali quotidiane di 5, 20, 40 mg/kg. Sono state ben tollerate le dosi fino a 20 mg/kg. Le dosi di 40 mg/kg hanno provocato mortalità dovute a lesioni del tratto gastroenterico.

Cane Beagle 6 mesi: somministrazione orale quotidiana di 10, 20 e 30 mg/kg. Sono state ben tollerate le dosi di 10 e 20 mg/kg. Leggera diminuzione del peso corporeo con 30 mg/kg.

Tossicità sulla funzione riproduttiva

Embriotossicità (teratogenesi)

Nel ratto SD 5 e 20 mg/kg per via orale sono prive di tossicità.

Nel coniglio N.Z. 6 e 24 mg/kg per via orale sono prive di tossicità.

Fertilità

Nel ratto SD 10, 20 e 30 mg/kg per via orale, somministrate per 60 giorni prima dell'accoppiamento ai maschi e per 14 giorni prima dell'accoppiamento alle femmine, non hanno avuto effetti negativi sulla fertilità studiata per due generazioni successive.

Tossicità peri e post-natale

Nel ratto SD (per via orale) 1,0 - 3,0 - 10 - 20 e 30 mg/kg/die. Le dosi fino a 10 mg/kg/die non hanno influenzato i parametri peri e post-natali. Le dosi superiori hanno provocato un ritardo nel parto, probabilmente dovuto all'inibizione della produzione di prostaglandine, stimolo fisiologico per l'induzione del parto.

La somministrazione di FANS a ratte gravide ha determinato la restrizione del dotto arterioso fetale.

Prove di mutagenesi

Il test di Ames su *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1538, TA 98 e TA 100, senza e con attivazione metabolica e fino a concentrazioni di 30 mg/piastra è risultato negativo.

La conversione genica su *Saccharomyces cerevisiae* D4 senza e con attivazione metabolica e fino a concentrazioni di 3,2 mg/ml, è risultata negativa.

L' "Host mediated effect" su Salmonella typhimurium TA 100 intraperitoneo, in topi trattati con dosi orali di 200 e 400 mg/kg, è risultato negativo.

Il saggio sul micronucleo secondo Schmid, in topi maschi e femmine trattati con dosi orali di 200 e 400 mg/kg è risultato negativo.

Attività carcinogenetica

E' da escludersi perché la Proglumetacina (dimaleato) non ha analogie chimiche con agenti conosciuti carcinogeni o co-carcinogeni. Le prove di mutagenesi, inoltre, sono state negative. Infine, nelle prove di tossicità cronica nel ratto e nel cane, non si sono osservate lesioni necroscopiche o istologiche né attività biochimiche sospette.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula rigida contiene:

Lattosio, Magnesio stearato, Talco, Gelatina pura, Eritrosina (E127), Indigotina (E132), Titanio diossido (E171), Ossidi di ferro (E 172)

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Cellulosa, Carbossimetilcellulosa sodica, Magnesio stearato, Talco, Silice precipitata, Resina acrilica (Eudragit E), Polietilenglicole 4000, Titanio diossido (E 171)

6.2. Incompatibilità

Non ci sono incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

Capsule rigide: 5 anni

Comprese rivestite con film: 2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Comprese: Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Capsule: Conservare a una temperatura non superiore ai 30°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

150 mg capsule rigide, in astuccio da 20 capsule

300 mg compresse rivestite con film, in astuccio da 20 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ROTTAPHARM S.p.A., Galleria Unione, 5 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150 mg capsule rigide, 20 capsule

codice A.I.C. 024166011

300 mg compresse rivestite con film, 20 compresse

codice A.I.C. 024166050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Capsule rigide: Gennaio 1983.

Comprese rivestite con film: Gennaio 1995

Rinnovo Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO