

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**LIOMETACEN 50 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso**

**LIOMETACEN 25 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Una fiala di polvere da 50 mg contiene:**

Principio attivo: Indometacina meglumina mg 77,2 (pari a Indometacina mg 50).

**Una fiala di polvere da 25 mg contiene:**

Principio attivo: Indometacina meglumina mg 38,6 (pari a Indometacina mg 25).

Eccipienti con effetti noti:

sodio fosfato bibasico bidrato, potassio fosfato monobasico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto nel corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia e' da effettuarsi unicamente in ambito ospedaliero, e' consigliabile diluire il contenuto di 1-2 fiale in 250-500 ml di soluzione fisiologica o glucosata ed eseguire perfusione venosa "goccia a goccia"; velocita' di infusione 25-35 gocce/min. Non si consiglia l'associazione di altri preparati nello stesso flacone di fleboclisi.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della piú breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedi sezione 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza cardiaca.

Bambini al di sotto di 14 anni di et . Gravidanza e allattamento.

Soggetti con ulcera peptica o lesioni ulcerative gastrointestinali in fase attiva. Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o piú episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Ipersensibilit  all'acido acetilsalicilico, all'indometacina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Epilessia. Parkinsonismo.

Inoltre il farmaco e' controindicato in corso di terapia diuretica intensiva, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in corso di trattamenti con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo prodotto interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi, che sono partecipi di funzioni fisiologiche.

Il farmaco, pertanto, richiede particolari precauzioni o se ne impone la esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o epatiti gravi, età avanzata.

L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo nel nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione.

Per la interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare, in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Poiché il prodotto è caratterizzato da elevata attività e da variabilità della sua tendenza a provocare effetti collaterali è raccomandabile adottare per ciascun paziente il dosaggio attivo più basso poiché l'aumento del dosaggio tende a elevare l'incidenza degli effetti collaterali.

Particolare attenzione deve essere posta nel rilevare quanto più precocemente possibile le eventuali reazioni gastrointestinali, oculari e nervose del medicamento onde potere stabilire altrettanto precocemente, sulla base della gravità delle reazioni stesse e del rapporto rischio-beneficio, se sia opportuno interrompere il trattamento o proseguirlo, se necessario, con un dosaggio ridotto.

Poiché le reazioni oculari possono essere asintomatiche, è desiderabile che nei soggetti trattati per periodi di tempo prolungati vengano effettuati periodici esami oftalmologici. L'indometacina può mascherare infezioni eventualmente presenti e misconosciute già all'inizio del trattamento intervenute nel corso di quest'ultimo.

Durante il trattamento, specie se prolungato, effettuare periodici controlli della funzionalità epatica e della crasi ematica.

In seguito alla somministrazione parenterale può talora sopravvenire lieve ipotensione di breve durata.

Questo farmaco non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale, che, pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali sono meno inclini ad indurre reazioni gravi. L'impiego del farmaco è consentito solo negli ospedali e case di cura.

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

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

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose più bassa efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedi sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

#### **Avvertenze importanti su alcuni eccipienti:**

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

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

#### **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 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).

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.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono LIOMETACEN 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).

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).

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).

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 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.

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

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

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

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 ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono indometacina 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.

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

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

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Calcitonina: ridotta diuresi e natriuresi indotta dalla calcitonina.  
Fenilbutazone: aumentata gastrolesività.  
Furosemide: ridotta azione della furosemide.  
Probenecid: aumentato effetto dell'indometacina.  
Proglumide: migliorata tolleranza gastrica all'indometacina.  
Sulfamidici: aumentati livelli ematici dei sulfamidici.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione di LIOMETACEN deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/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 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di FANS 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 restringimento del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo l'interruzione del trattamento.

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 (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.

Di conseguenza, Liometacen è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

**LIOMETACEN è controindicato durante l'allattamento.**

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

Poiché l'indometacina, in alcuni pazienti, può determinare senso di stordimento, vertigini e cefalea, di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli di qualsiasi tipo o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati con i FANS sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4)

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

La frequenza degli eventi avversi, riportati di seguito in tabella, non può essere definita sulla base dei dati disponibili, in quanto sono stati riportati nel corso dell'esperienza post-marketing.

<b>Classificazione</b>	<b>per</b>	<b>Reazione avversa</b>
------------------------	------------	-------------------------

<b>sistemi ed organi</b>	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Anemia aplastica o emolitica, agranulocitosi, leucopenia, porpora trombocitopenica, anemia (a seguito di piccole e ripetute emorragie gastro intestinali manifeste o inapparenti)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Reazioni da ipersensibilità, shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Depressione mentale, confusione,
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea (talvolta grave e persistente tale da richiedere la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento), stordimento
<i>Patologie dell'occhio(*)</i>	Disturbi della vista, depositi corneali, retinopatia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Vertigine, disturbo dell'udito, ronzio nelle orecchie
<i>Patologie cardiovascolari</i>	Infarto del miocardio o ictus** (vedere sezione 4.4), edema, ipertensione e insufficienza cardiaca, sincope
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Dispnea, asma, epistassi
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Ulcera peptica, perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale a volte fatale (specialmente in pazienti anziani, vedere sezione 4.4), nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e del morbo di Crohn (vedere sezione 4.4), gastriti.
<i>Patologie epatobiliari</i>	Epatite con ittero (eccezionalmente sono stati riportati casi fatali)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eruzione cutanea, orticaria, angioedema, porpora, eruzioni bollose (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, verificatesi molto raramente), prurito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Ematuria, glicosuria, insufficienza renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Perdite ematiche a livello vaginale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia

- (\*) I depositi corneali e le retinopatie sono stati riferiti a seguito di trattamenti prolungati di soggetti con artrite reumatoide. Tuttavia, reazioni analoghe sono state descritte in pazienti con la stessa patologia non trattati con indometacina.

- (\*\*) 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; vedi sezione 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**

Non si conoscono casi di sovradosaggio con LIOMETACEN.

Nel caso dovesse succedere praticare una terapia di sostegno. Si consiglia di seguire il paziente per alcuni giorni, sorvegliando l'eventuale comparsa di disturbi gastrointestinali.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesico, antiinfiammatorio e antireumatico non steroideo

Codice ATC: M01AB01

LIOMETACEN (indometacina meglumina) è un prodotto dotato di elevata attività analgesica.

LIOMETACEN è sotto forma di sale idrosolubile dell'indometacina. La soluzione acquosa ha un pH vicino a quello dei tessuti per cui può essere iniettata senza pericolo di precipitazione a livello dei tessuti stessi; il sale, in circolo, si idrolizza liberando indometacina.

LIOMETACEN permette un rapido intervento sulle forme dolorose acute.

La somministrazione di LIOMETACEN è da effettuarsi per via endovenosa e di impiego esclusivamente ospedaliero.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le indagini farmacocinetiche eseguite su soggetti umani trattati per via intramuscolare con LIOMETACEN in dosi equivalenti a 50 mg di indometacina hanno documentato la presenza di tassi plasmatici di indometacina di 3,25 µg/ml a 30 minuti dal trattamento. Questi valori diminuiscono lentamente, ma sono ancora evidenti dopo 360 minuti (1,03 µg/ml). Il farmaco viene prevalentemente eliminato come glicuronato per via renale (70% ca. della dose somministrata).

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta:

DL<sub>50</sub> (ratto per s.c.) 21,2 mg/Kg

DL<sub>50</sub> (ratto per i.p.) 22,6 mg/Kg

DL<sub>50</sub> (coniglio per i.v.) 234,8 mg/Kg.

Tossicità cronica

Ratto, per i.m. (180 giorni): 3,86 mg/Kg/die. Cane, per i.m. (60 giorni): 7,72 mg/Kg/die. Il trattamento cronico non ha modificato il peso corporeo, l'azotemia, la glicemia, la crasi ematica periferica, il midollo emopoietico, la SGPT, la fosfatasi alcalina, la funzione renale.

Tollerabilità locale

Il preparato dimostra un'ottima tollerabilità locale iniettato per via endovenosa, nel tessuto cutaneo, nel tessuto sottocutaneo, nel sacco congiuntivale. Azione istolesiva a livello del tessuto muscolare. Test del Tripan-bleu secondo Koelzer-Wehr modificato da Gradnik.

Ratto, per i.m. (180 giorni): dose 3,86 mg/kg/die. Coniglio, per i.m. (20 giorni): dose 7,72-15,44 mg/kg/die. Nessuna azione istolesiva. Azione sulla mucosa gastroenterica.

Ratto per i.m. (30 giorni): dose 7,72 mg/kg/die, coniglio per i.v. (30 giorni): dose 3,86

mg/kg/die. Nessuna modificazione dell'aspetto macroscopico e della intima struttura istologica della mucosa gastroenterica.

*Per quanto concerne l'uso in gravidanza e durante l'allattamento, non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere sezione 4.6).*

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Una fiala di polvere contiene: Mannitolo, Meglumina, Sodio fosfato bibasico biidrato, Potassio fosfato monobasico.

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Vedere alla sezione 4.5 "Interazioni".

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni. Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Alterazioni possibili durante la conservazione:

chimiche: diminuzione di titolo entro i limiti di accettabilità; fisico-organolettiche: nessuna.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Confezione interna: fiale in vetro neutro giallo (polvere, solvente) inserite in un cassonetto di polistirolo.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezioni

Astuccio di 6 fiale da 50 mg di polvere + 6 fiale da 2 ml di solvente

Astuccio di 6 fiale da 25 mg di polvere + 6 fiale da 2 ml di solvente

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

PROMEDICA S.r.l. - Via Palermo, 26/A – 43122 Parma

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

6 fiale 50 mg di polvere + 6 fiale 2ml di solvente 022559037

25 mg/ 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

6 fiale 25 mg di polvere + 6 fiale 2ml di solvente 022559013

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

LIOMETACEN 50 mg/ 2 ml 31/05/1972

LIOMETACEN 25 mg/ 2 ml 28/04/1979

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**