

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CONTRATHION 200 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene pralidossima metilsolfato 361,95 mg pari a pralidossima 200 mg  
Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle intossicazioni da esteri organo-fosforici moderate o gravi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Primo intervento e decontaminazione

Assicurare le funzioni vitali di base.

Nei casi di contaminazione cutanea, liberare il paziente dagli indumenti imbevuti di sostanza tossica e lavarlo con una grande quantità di acqua e sapone.

Nei casi di ingestione, eseguire una lavanda gastrica e somministrare al termine di questa una sospensione di carbone vegetale attivato.

**La somministrazione di pralidossima viene di norma preceduta da quella di atropina alla dose necessaria per il controllo dei sintomi colinergici muscarinici, secondo le indicazioni dello specialista.**

#### Posologia

Come in tutti i trattamenti antidotici, anche la terapia con pralidossima deve essere adattata alle particolari esigenze del singolo caso.

#### *Adulti*

Somministrazione per infusione endovenosa lenta (1ml/min per soluzione estemporanea, oppure in 30 minuti se la soluzione estemporanea viene diluita in soluzione fisiologica) di una dose bolo compresa fra 1000-2000mg, in funzione della gravità dell'intossicazione e del peso dell'individuo, seguita da una dose di mantenimento di 500mg/ora, mantenuta fino a quando necessario e secondo prescrizione dello specialista.

*Popolazione pediatrica* Somministrazione per via endovenosa lenta (0.5ml/min per la soluzione estemporanea oppure infusione in 30 minuti se la soluzione viene diluita in soluzione fisiologica) di una dose bolo di 20-40 mg/kg (fino al massimo di 1 grammo), seguita da una dose di mantenimento di 10 mg/kg/ora, mantenuta fino a quanto necessario e secondo prescrizione dello specialista.

#### Pazienti con funzione renale compromessa

In questi pazienti le dosi indicate dovranno essere ridotte proporzionalmente alla funzione renale residua.

#### Modo di somministrazione

La soluzione di pralidossima va preparata al momento dell'uso tramite l'introduzione di 10ml di solvente nel flacone della polvere.

La soluzione ottenuta può essere somministrata direttamente o dopo diluizione in soluzione fisiologica.

Va attentamente considerata la velocità dell'infusione della dose bolo di pralidossima, questo perché le reazioni avverse si verificano pressoché esclusivamente per infusione endovenosa troppo rapida della dose bolo (quando la concentrazione plasmatica è ai livelli più alti e la velocità di infusione maggiore). La prima dose deve quindi essere somministrata in 30 minuti se diluita, oppure a velocità non superiore a 1 ml/minuto per la soluzione estemporanea.

#### Durata del trattamento

Nei casi di intossicazione accertata il trattamento antidotico va da un minimo di 48 ore a diversi giorni.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nella maggior parte dei casi la pralidossima è stata molto ben tollerata, ma bisogna ricordare che in genere le gravissime condizioni generali del paziente avvelenato da composti organo-fosforici possono mascherare alcuni segni e sintomi minori correlabili all'uso del farmaco, specie se somministrato troppo velocemente o per periodi di tempo troppo prolungati.

La pralidossima per via endovenosa deve essere iniettata lentamente o, meglio ancora, per infusione, dato che effetti collaterali come tachicardia, laringospasmo e rigidità muscolare, sono stati in qualche caso attribuiti ad una eccessiva velocità di somministrazione.

Dato che la pralidossima viene eliminata con le urine, una ridotta funzionalità renale determina più elevati livelli ematici del farmaco; di conseguenza il dosaggio dovrà essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale.

La pralidossima deve essere usata con molta cautela in caso di sovradosaggio di composti organo-fosforici in soggetti affetti da miastenia grave, poichè può scatenare una crisi miastenica.

Sebbene non riguardino direttamente l'uso della pralidossima, nel trattamento degli avvelenamenti da anticolinesterasici dovranno essere tenute presenti le seguenti precauzioni: dato che i barbiturici sono potenziati dagli anticolinesterasici, essi dovranno essere usati con molta cautela nel trattamento di eventuali fenomeni convulsivi; inoltre si dovrà evitare l'uso di morfina, teofillina, aminofillina, succinilcolina, reserpina e tranquillanti fenotiazinici.

La pralidossima dovrà essere usata sotto il controllo del medico. La pralidossima non è efficace nel trattamento degli avvelenamenti da fosforo, fosfati inorganici e composti organo-fosforici privi di attività anticolinesterasica.

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, non si consiglia l'uso della pralidossima nelle intossicazioni da antiparassitari della classe dei carbammati.

**Nota** - Tra gli antiparassitari organo-fosforici più frequentemente usati ricordiamo: parathion, metilparathion, dimetoato, diazinone, triclofon, fentoato, TEPP, mevinphos, protoato, azinphosmetile, fosfamidone, fenthion, fenitrothion, malathion, ecc.

Sono antiparassitari di contatto o di ingestione, molto solubili nei grassi, che penetrano facilmente attraverso la pelle ed agiscono come veleni del sistema nervoso mediante inibizione della colinesterasi.

#### **Contrathion contiene sodio cloruro**

Questo medicinale contiene 35,4 mg di sodio in ogni fiala, equivalente all'1,77% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

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

Si possono verificare interazioni tra pralidossima ed atropina quando usate in associazione.

In aggiunta si possono verificare interazioni con la tiamina.

Vedere capitoli "Effetti indesiderati" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

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

In assenza di studi specifici nell'animale e nell'uomo, il rischio non è noto. Di conseguenza, in via prudenziale, si deve evitare la somministrazione del farmaco nella donna gravida a meno che l'intossicazione sia tale da minacciare la sopravvivenza.

Non è noto se il farmaco viene escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il bambino.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Contrathion tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

Contrathion è un farmaco di emergenza. Il suo uso è pertanto legato a situazioni cliniche che non permettono l'uso di macchine o la guida di autoveicoli.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Dopo somministrazione di pralidossima, è stata segnalata comparsa di vertigini, offuscamento della vista, diplopia, disturbi dell'accomodazione, cefalea, sonnolenza, nausea, aritmie, tachicardia, iperventilazione, astenia.

Per somministrazione rapida: rigidità muscolare e possibile blocco neuromuscolare.

#### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

La pralidossima, a dosi molto elevate, potrebbe aggravare il blocco neuromuscolare provocato dalle sostanze organo-fosforiche.

Nell'uso clinico è difficile distinguere gli effetti collaterali dovuti al farmaco da quelli dovuti alle sostanze velenose. L'intossicazione, sperimentale e umana da esteri organo-fosforici, si manifesta in due fasi che non sempre è possibile distinguere:

-*Fase muscarinica - fenomeni di ipereccitazione vagale*: ipersecrezione salivare, tracheobronchiale, sudorale, lacrimale, nausea, vomito, diarrea, dispnea da broncospasmo, edema polmonare, bradicardia pronunciata.

-*Fase nicotinicca - disturbi neuromuscolari*: incoordinazione dei movimenti, fibrillazione e scosse muscolari; in seguito convulsioni toniche e cloniche e paralisi neuromuscolari che precedono la morte.

Le forme cliniche della intossicazione possono essere:

- Forme lievi: caratterizzate da malessere passeggero con nausea, vertigini, bradicardia, cefalea, lievi disturbi gastro-intestinali;

- Forme acutissime: comparsa brusca di coma con miosi, salivazione, ipertensione, fibrillazione muscolare, dispnea con edema polmonare, convulsioni che precedono la morte.

### 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Antidoti; codice ATC: V03AB04**

Contrathion (pralidossima metilsolfato) è l'antidoto specifico degli antiparassitari organo-fosforici.

Queste sostanze, diffusissime per impiego agricolo, sono veleni del sistema nervoso in quanto inattivatori delle colinesterasi, degli enzimi cioè che regolano la trasmissione nervosa. Le colinesterasi infatti idrolizzano l'acetilcolina mano a mano che essa viene prodotta, per cui la loro inattivazione provoca accumulo di acetilcolina. La pralidossima agisce fissando sul gruppo alchil-fosfato della colinesterasi alchil-fosforilata e liberando l'acetil-colinesterasi che, così riattivata, permette la distruzione dell'acetilcolina accumulatasi.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La pralidossima non si lega in misura significativa alle protine plasmatiche. Il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica è scarso, anche se il farmaco ha mostrato di avere effetti anche a livello del sistema nervoso centrale.

Solo una piccola frazione (10%) della pralidossima viene metabolizzata a livello epatico a due metaboliti (1-metil-2-piridone e 1-metil-2-cianopiridinio) che vengono escreti nelle urine (clearance 600-700 ml/min) insieme alla molecola immodificata in 1-3 ore. Meno dello 0.1% della dose di pralidossima viene eliminata attraverso l'aria espirata.

Nel volontario sano, le concentrazioni sieriche di pralidossima scendono al di sotto dei livelli minimi efficaci circa 90 minuti dopo il termine della somministrazione di 1000 mg di antidoto per via endovenosa in 30 minuti; ciò ha reso necessario adottare il regime di infusione continua per il trattamento dei pazienti intossicati.

Il trattamento per via endovenosa con tiamina (100mg/ora per 150 minuti) associato a pralidossima (5mg/kg) ne prolunga l'emivita, ne aumenta il volume di distribuzione e le concentrazioni sieriche di picco, riducendo altresì la clearance plasmatica, intercompartimentale e renale. Alla base di questo effetto vi è la competizione tra tiamina e pralidossima, entrambe basi organiche, per lo stesso sistema di trasporto, con riduzione della secrezione tubulare.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti in animali da laboratorio indicano che la concentrazione sierica minima efficace di pralidossima è pari a 4-12 µg/ml.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

#### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

#### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per proteggere il medicinale dalla luce, tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio di 1 flaconcino in vetro contenente la polvere e 1 fiala in vetro da 10 ml per il solvente.  
Astuccio di 10 flaconcini in vetro contenenti la polvere e 10 fiale in vetro da 10 ml per il solvente.

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

Nessuna particolare.

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

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

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

1 flaconcino di polvere e 1 fiala di solvente A.I.C. n. 021091018  
10 flaconcini di polvere e 10 fiale di solvente A.I.C. n. 021091020

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

Prima Autorizzazione: 02.07.1968  
Rinnovo più recente: 01.06.2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco