

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COUMADIN 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: warfarin sodico 5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto. Profilassi del reinfarto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose di COUMADIN deve essere individualizzata secondo la risposta del paziente al farmaco, come indicato dal monitoraggio giornaliero del tempo di protrombina (PT) ed espresso secondo il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Una dose di carico elevata può aumentare il rischio di emorragia e di altre complicazioni, non offre una protezione più rapida contro la formazione dei trombi e non viene quindi raccomandata. COUMADIN è un farmaco con uno stretto indice terapeutico. Si raccomandano dosi iniziali basse nei pazienti anziani, debilitati o che possono avere un INR maggiore di quello previsto in risposta a COUMADIN. Si raccomanda di iniziare la terapia con COUMADIN usando dosi da 2,5 a 5 mg al giorno con aggiustamenti del dosaggio basati sulle determinazioni dell'INR.

Dose di mantenimento

La maggior parte dei pazienti viene mantenuta a dosaggi da 2,5 a 10 mg al giorno con risultati soddisfacenti. La dose individuale e gli intervalli di somministrazione devono essere determinati in base ai valori di INR del paziente.

La durata della terapia è individuale; in genere, la terapia anticoagulante deve essere continuata finché è superato il rischio di trombosi ed embolia.

Raccomandazioni di dosaggio per indicazioni specifiche

Tromboembolismo venoso (inclusa la trombosi venosa profonda [TVP] e l'embolia polmonare [EP])

In pazienti con tromboembolismo venoso, la dose di warfarin deve essere aggiustata al fine di mantenere un INR target di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) per tutta la durata del trattamento.

- **Per pazienti con una TVP o una EP secondarie a un fattore di rischio transitorio (reversibile)**, si raccomanda un trattamento con warfarin di 3 mesi.
- **Per pazienti con una TVP o una EP non provocate**, si raccomanda un trattamento con warfarin di 3 mesi. Dopo 3 mesi di trattamento, valutare il rapporto rischio-beneficio di un trattamento a lungo termine per il singolo paziente.
- **Per pazienti con due episodi di TVP o EP non provocate**, si raccomanda un trattamento a lungo termine con warfarin. Per pazienti che ricevono trattamenti anticoagulanti a lungo termine, rivalutare il rapporto rischio-beneficio di continuare tale trattamento nel singolo paziente a intervalli periodici.

Fibrillazione Atriale (FA)

In pazienti con FA non valvolare, la dose di warfarin deve essere aggiustata al fine di mantenere un INR target di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0).

- **In pazienti con FA non valvolare, permanente, persistente o parossistica (FAP) ad alto rischio di ictus ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) e a rischio intermedio di ictus ($CHA_2DS_2-VASc = 1$)** è indicata la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin.
- **Per pazienti con FA e stenosi mitralica**, si raccomanda la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin.
- **Per pazienti con FA e protesi valvolare cardiaca**, è indicata la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin; l'INR target può essere

aumentato in funzione del tipo e della posizione della valvola, e dei fattori del paziente.

Protesi Valvolare Cardiache Meccaniche e Biologiche

- **Per pazienti con una valvola meccanica bidisco o una valvola a tilting disk Medtronic Hall (Minneapolis, MN) in posizione aortica in ritmo sinusale e senza allargamento atriale sinistro**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0).
- **Per pazienti con valvole a tilting disk e valvole meccaniche bidisco in posizione mitrale, e quelli con valvole caged ball o caged disk**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 3,0 (intervallo 2,5 - 3,5).
- **Per pazienti con protesi valvolari biologiche in posizione mitrale**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) per i primi 3 mesi successivi all'inserimento della valvola. Lo stesso valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) è raccomandato per i pazienti con fattori di rischio addizionali (FA, pregresso tromboembolismo, disfunzione ventricolare sinistra) per il tromboembolismo.

Post-Infarto Miocardico

- **Per pazienti ad alto rischio con infarto del miocardio (IM)**, compresi quelli con un ampio IM anteriore, un'insufficienza cardiaca significativa, un trombo intracardiaco visibile all'ecocardiografia transtoracica, FA, o una storia di un evento tromboembolico, si raccomanda la terapia di combinazione con warfarin orale di moderata intensità (INR da 2,0 a 3,0) e aspirina a basse dosi (≤ 100 mg/giorno) per almeno 3 mesi dopo l'IM.

In caso di INR maggiore di 5 il paziente deve immediatamente sospendere l'assunzione di warfarin e consultare un medico.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nonostante nei pazienti con compromissione renale non sia richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, nei pazienti con la funzione renale compromessa è comunque consigliato effettuare controlli frequenti della terapia anticoagulante al fine di mantenere la dose di warfarin all'interno dell'intervallo terapeutico.

I pazienti con insufficienza renale hanno una maggiore propensione per la diatesi emorragica. Pazienti con insufficienza renale che assumono warfarin devono essere istruiti a essere più vigili nel monitoraggio del loro INR (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Compromissione epatica

La disfunzione epatica può potenziare la risposta al warfarin per effetto della diminuzione del suo metabolismo e a causa della compromissione della sintesi dei fattori di coagulazione. E' pertanto necessaria una riduzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili informazioni sufficienti provenienti da studi clinici controllati sull'uso nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di COUMADIN nei bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Pazienti anziani

Sono raccomandate dosi iniziali basse nei pazienti anziani e/o pazienti debilitati.

COUMADIN con eparina

Dato che intercorre un intervallo di circa 12-18 ore fra la somministrazione della dose iniziale ed il prolungamento terapeutico del tempo di protrombina e un ritardo di 36-72 ore per il raggiungimento dell'effetto anticoagulante globale, in situazioni di emergenza (es. embolia polmonare), somministrare inizialmente eparina sodica insieme a COUMADIN. La terapia concomitante con eparina non frazionata influenza i risultati del test di determinazione dell'INR per cui è consigliato eseguire il test almeno sei ore dopo la sospensione di eparina.

4.3 Controindicazioni

COUMADIN è controindicato nelle seguenti circostanze:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza
- Nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- Tendenze emorragiche e discrasie ematiche
- Intervento chirurgico recente o previsto associato ad elevato rischio di sanguinamento
- Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del: tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia del sistema nervoso centrale; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocarditi batteriche
- Minaccia d'aborto, eclampsia e preeclampsia

- Pazienti non supervisionati con associato un elevato rischio di non aderenza al trattamento
- Puntura spinale ed altre procedure diagnostiche o terapeutiche con rischio di sanguinamento incontrollabile
- Anestesia lombare o regionale maggiore
- Ipertensione maligna
- Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*): preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono essere assunte in contemporanea con warfarin a causa del rischio di decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di warfarin (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Emorragia

COUMADIN può causare sanguinamento maggiore o fatale. Il sanguinamento si verifica con maggiore probabilità nel primo mese. Fattori di rischio per il sanguinamento includono elevata intensità di anticoagulazione (INR > 4,0), età maggiore o uguale a 65 anni, storia di elevata variabilità dei valori di INR, storia di sanguinamento gastrointestinale, ipertensione, malattia cerebrovascolare, anemia, tumore maligno, trauma, danno renale, alcuni fattori genetici e prolungata terapia con il warfarin.

Nella maggior parte dei pazienti, sembra che un INR maggiore di 4,0 non dia ulteriori benefici terapeutici e che sia associato ad un rischio di sanguinamento più elevato.

Determinazioni periodiche dell'INR devono essere condotte in tutti i pazienti in corso di terapia. I pazienti a maggior rischio di sanguinamento possono trarre beneficio da controlli più frequenti dell'INR, da attenti aggiustamenti della dose per ottenere l'INR desiderato, e da una minore durata della terapia, appropriata alla condizione clinica. Tuttavia, il mantenimento dell'INR nell'intervallo terapeutico non elimina il rischio di sanguinamento.

Farmaci, modifiche della dieta e altri fattori possono influenzare i livelli di INR raggiunti con la terapia con COUMADIN. L'INR deve essere monitorato con maggior frequenza in caso di inizio o interruzione della terapia con altri farmaci, compresi quelli a base di erbe o in caso di modifica dei dosaggi con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

I pazienti devono essere istruiti circa le misure per la minimizzazione del rischio di sanguinamento e di riportare i segni e i sintomi del sanguinamento.

Un forte innalzamento (>50 secondi) del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) con un PT/INR nell'intervallo desiderato è stato identificato come un indice di aumentato rischio di emorragia postoperatoria.

Necrosi dei tessuti

La necrosi e/o la cancrena della cute e di altri tessuti è un rischio non comune ma grave (<0,1%). La necrosi può essere associata con trombosi locale e generalmente compare entro alcuni giorni dall'inizio della terapia con COUMADIN. In casi severi di necrosi, sono stati riportati casi di sbrigliamento o amputazione del tessuto coinvolto, dell'arto, del seno, o del pene.

E' richiesta un'attenta valutazione clinica per determinare se la necrosi è causata da una malattia latente. Sebbene siano stati tentati diversi trattamenti, nessuna terapia per la necrosi è stata considerata uniformemente efficace. Il trattamento con COUMADIN deve essere interrotto in caso di necrosi. Qualora sia necessario continuare la terapia anticoagulante, devono essere considerati farmaci alternativi.

Uso in Pazienti con alterata integrità glomerulare

Nei pazienti con alterata integrità glomerulare o con una storia di malattia renale, un danno renale acuto potrebbe verificarsi possibilmente in relazione a episodi di eccessiva anticoagulazione ed ematuria (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione")

Calcifilassi

La calcifilassi è una rara sindrome di calcificazione vascolare con necrosi cutanea associata a elevata mortalità. Tale condizione si osserva principalmente in pazienti in dialisi con malattia renale allo stadio terminale oppure in pazienti con fattori di rischio noti quali deficit di proteina C o S, iperfosfatemia, ipercalcemia o ipoalbuminemia. Rari casi di calcifilassi si sono verificati in pazienti che assumevano warfarin, anche in assenza di malattia renale. Se è diagnosticata calcifilassi, deve essere iniziato un trattamento adeguato e si deve interrompere il trattamento con warfarin.

Ateroemboli sistemici e i microemboli colesterinici

La terapia anticoagulante con COUMADIN può aumentare il rilascio di placche ateromatose emboliche. Gli ateroemboli sistemici e i microemboli colesterinici si possono manifestare con una serie di segni e sintomi in funzione del sito di embolizzazione. Gli organi viscerali più comunemente coinvolti sono i reni, seguiti da pancreas, milza e fegato. Alcuni casi hanno portato fino a necrosi o morte. Una sindrome distintiva dei microemboli è la sindrome del dito blu (piede). Il trattamento con COUMADIN deve essere interrotto qualora vengano osservati tali fenomeni. Qualora sia necessario continuare la terapia anticoagulante, devono essere considerati farmaci alternativi.

Trombocitopenia eparino-indotta

COUMADIN non deve essere usato come terapia iniziale nei pazienti con trombocitopenia eparino-indotta (HIT) e con trombocitopenia eparino-indotta con

sindrome trombotica (HITS). Si sono verificati casi di ischemia agli arti, necrosi e cancrena in pazienti con HIT e HITS, quando il trattamento con eparina è stato interrotto e la terapia con warfarin iniziata o continuata. In alcuni pazienti le conseguenze hanno portato ad amputazione delle parti coinvolte e/o a morte. Il trattamento con COUMADIN può essere considerato in seguito alla normalizzazione della conta piastrinica.

Altri fattori che possono influenzare la risposta alla terapia con COUMADIN

- Compromissione epatica da moderata a severa
- Malattie infettive o disturbi nella flora intestinale (ad esempio sprue, terapia antibiotica)
- Utilizzo di cateteri fissi
- Deficit nella risposta anticoagulante mediata dalla proteina C: COUMADIN riduce la sintesi degli anticoagulanti naturali, proteina C e proteina S. Deficienze ereditarie o acquisite di proteina C o del suo cofattore, proteina S, sono state associate a necrosi di tessuto in seguito a somministrazione di warfarin. Una terapia anticoagulante concomitante con eparina per 5-7 giorni, durante l'inizio della terapia con COUMADIN, può minimizzare l'incidenza di necrosi di tessuto in questi pazienti. La terapia con warfarin deve essere sospesa quando c'è un sospetto che possa essere causa di sviluppo di necrosi e si deve prendere in considerazione una terapia anticoagulante con eparina.
- Chirurgia dell'occhio: nell'intervento per cataratta, l'impiego di COUMADIN è stato associato con un incremento significativo delle complicanze minori dovute all'ago o al blocco della anestesia locale, ma non è stato associato con complicanze emorragiche operatorie potenzialmente pericolose per la vista. Poiché la sospensione o la riduzione della terapia con COUMADIN può portare a complicanze tromboemboliche gravi, la decisione di discontinuare il COUMADIN prima di una chirurgia dell'occhio meno invasiva e complessa, quale la chirurgia delle lenti, si deve basare sui rischi della terapia anticoagulante pesata verso i benefici.
- Policitemia vera
- Vasculite
- Diabete mellito
- Scarso stato nutrizionale
- Carenza di vitamina K

- Aumento di assunzione di vitamina K
- Resistenza ereditaria al warfarin
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia possono mostrare un PT/INR maggiore del previsto, quindi sono necessari più frequenti controlli di laboratorio e dosi di COUMADIN ridotte.

Trattamento in corso di operazioni odontoiatriche e chirurgiche

Alcune procedure dentali o chirurgiche possono necessitare dell'interruzione o della modifica della dose della terapia con COUMADIN. Si devono considerare i rischi e i benefici in caso di interruzione della terapia con COUMADIN, anche per brevi periodi. L'INR deve essere determinato immediatamente prima di ogni procedura dentistica o chirurgica. Nei pazienti che sono sottoposti a procedure minimamente invasive che devono essere anticoagulati prima, durante o immediatamente dopo tali procedure, un aggiustamento della dose del COUMADIN al fine di mantenere l'INR al livello più basso dell'intervallo terapeutico può consentire con sicurezza il mantenimento dell'anticoagulazione.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulla popolazione pediatrica e non sono note la dose ottimale, la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione.

Uso negli anziani

Pazienti di età maggiore o uguale a 60 anni sembrano mostrare una risposta di INR all'effetto anticoagulante del warfarin maggiore di quanto atteso. Si deve prestare attenzione in caso di somministrazione di warfarin a pazienti anziani in ogni situazione o condizione fisica dove persiste un rischio aggiunto di emorragia. Per i pazienti anziani sono raccomandate basse dosi iniziali di warfarin.

Farmacogenetica

La variabilità genetica in particolare in relazione ai geni che codificano per le proteine CYP2C9 e VKORC1 può influenzare significativamente la dose di warfarin necessaria ad ottenere l'effetto clinico desiderato. Se è nota un'associazione con questi polimorfismi è necessario adottare la massima cautela.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene **lattosio** pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Numerosi fattori, da soli o in combinazione, incluse variazioni dei farmaci, delle preparazioni a base di erbe e della dieta, possono influenzare la risposta del paziente agli anticoagulanti, compreso il warfarin.

I medicinali possono interagire con COUMADIN attraverso meccanismi farmacodinamici o farmacocinetici. I meccanismi farmacodinamici alla base delle interazioni farmacologiche con COUMADIN sono sinergismo (ridotta emostasi, sintesi ridotta dei fattori della coagulazione), antagonismo competitivo (vitamina K), alterazioni del controllo fisiologico del metabolismo della vitamina K (resistenza ereditaria). I meccanismi farmacocinetici alla base delle interazioni farmacologiche con COUMADIN sono prevalentemente dovuti a induzione enzimatica, inibizione enzimatica e legame ridotto alle proteine plasmatiche. E' importante notare che alcuni farmaci possono interagire con COUMADIN con più di un meccanismo.

Le determinazioni del PT/INR dovrebbero essere effettuate con maggiore frequenza nel caso di inizio o di sospensione di terapia con altri farmaci, comprese le preparazioni a base di erbe, o in caso di modifiche del dosaggio di altri farmaci, inclusi i farmaci utilizzati per un breve periodo (come ad esempio, antibiotici, antifungini, corticosteroidi).

Al fine di ottenere ulteriori informazioni sulle interazioni con COUMADIN o sulle reazioni avverse relative al sanguinamento, consultare le informazioni sul prodotto di tutti i farmaci utilizzati in concomitanza.

Interazioni con il CYP450

Gli isoenzimi del CYP450 coinvolti nel metabolismo del warfarin includono il CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. L'enantiomero S del warfarin, più potente, viene metabolizzato dal CYP2C9, mentre l'enantiomero R viene metabolizzato dal CYP1A2 e 3A4.

- Gli inibitori del CYP2C9, 1A2, e/o 3A4 hanno il potenziale di aumentare l'effetto (incremento dell'INR) del warfarin, aumentando l'esposizione al warfarin.
- Gli induttori del CYP2C9, 1A2, e/o 3A4 hanno il potenziale di diminuire l'effetto (diminuzione dell'INR) del warfarin, diminuendo l'esposizione al warfarin.

Farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento

Sono presentati di seguito farmaci appartenenti a classi specifiche note per aumentare il rischio di sanguinamento.

Poiché il rischio di sanguinamento viene aumentato quando tali medicinali sono somministrati in concomitanza con il warfarin, i pazienti che ricevono uno qualsiasi di questi medicinali con il COUMADIN devono essere monitorati attentamente.

- Anticoagulanti
- Antiaggreganti piastrinici
- Trombolitici
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)
- Inibitori della ricaptazione della serotonina

Antibiotici e antifungini

Sono stati riportati casi di modificazioni dell'INR in pazienti in trattamento con warfarin e antibiotici o antifungini, ma studi di farmacocinetica clinica non hanno mostrato effetti consistenti di tali agenti sulle concentrazioni plasmatiche di warfarin. L'INR deve essere monitorato con attenzione quando si inizia o si interrompe un antibiotico o un antifungino in pazienti in trattamento con COUMADIN.

Gli antibiotici a largo spettro possono potenziare gli effetti del warfarin riducendo la flora batterica intestinale che produce vitamina K.

Farmaci che influenzano l'INR

I farmaci che possono interagire con il COUMADIN e causare un aumento dei valori di INR includono:

Classe Farmacologica	Farmaco Specifico Riportato
Sistema cardiovascolare	
Antiarritmici classe Ia classe Ic classe III	chinidina propafenone amiodarone
Agenti antiipertensivi agenti betabloccanti	propranololo
Antitrombotici antiaggreganti tienopiridine antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa	prasugrel, ticlopidina abciximab, tirofiban
anticoagulanti eparinici inibitori diretti della trombina	eparina argatroban, bivalirudina, desirudina, lepirudina
trombolitici	streptochinasi, alteplasi
Diuretici derivati dell'acido arilossiacetico	acido etacrinico, acido tienilico
Vasodilatatori periferici derivati della purina	pentossifillina
Vasodilatatori	benziodarone
Agenti modificanti i livelli di lipidi fibrati	bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato,

inibitori della HMG CoA reduttasi	fenofibrato, gemfibrozil atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
altri	ezetimibe
Sistema gastrointestinale	
Antiacidi antagonisti dei recettori H ₂ inibitori della pompa protonica	cimetidina, ranitidina esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Colelitolitici	chenodiolo
Agenti procinetici	cisapride
Agenti antiinfiammatori intestinali	olsalazina
Sistema muscoloscheletrico	
Agenti antigotta inibitori della produzione dell'acido urico uricosurici	allopurinolo benzbromarone, sulfipirazone
Sistema nervoso	
Antidepressivi inibitori della monoamino ossidasi inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina viloxazina, trazodone
Antiepilettici derivati degli acidi grassi derivati dell'idantoina	acido valproico, valproato fosfenitoina, fenitoina
Agenti anti-Parkinson agenti dopaminergici	entacapone, tolcapone, ropinirolo
Agenti anti demenza	ginkgo biloba, memantina
Stimolanti del sistema nervoso centrale	metilfenidato
Ipnotici aldeidi e derivati	cloralio idrato

derivati del piperidindione	glutetimide
Sistema respiratorio	
Terapie delle malattie ostruttive delle vie aeree antagonisti del recettore dei leucotrieni	zafirlukast
Soppressori della tosse alcaloidi oppiacei e derivati altri	noscapina oxolamina
Sistema endocrino	
Corticosteroidi glucocorticoidi	desametasone, metilprednisolone, prednisone
Ormoni sessuali estrogeni antiestrogeni progestinici androgeni antiandrogeni antigonadotropine steroidi anabolizzanti	tibolone tamoxifene, toremifene medrossiprogesterone, megestrolo testosterone bicalutamide, flutamide, nilutamide danazolo metandienone, oxandrolone ossimetanolone, stanozololo
Antidiabetici incretino-mimetici	exenatide
Agenti iperglicemici	glucagone
Terapie tiroidee ormoni tiroidei agenti antitiroidei	levotiroxina, liotironina, estratti tiroidei metimazolo, propiltiouracile
Sistema genitourinario	
Antispasmodici urinari	tolterodina
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna antagonisti dell'adrenorecettore alfa	tamsulosin
Sistema immunitario	
Immunosoppressori selettivi	leflunomide

Infezioni	
Antibatterici	
penicilline	amoxicillina, benzilpenicillina, penicillina G, piperacillina, ticarcillina
cefalosporine	cefaclor, cefamandolo, cefazolina, cefixime, cefotetan, cefonicid, cefotiam, cefoxitina, ceftriaxone, cefuroxima
tetracicline	doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina
macrolidi	azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina
aminoglicosidi	neomicina
chinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, acido nalidixico, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, ofloxacina
sulfonamidi	sulfadossina, sulfafurazolo, sulfametizolo, sulfametoxazolo/trimetoprim, sulfisoxazolo
agenti anti tubercolosi	acido aminosalicilico, isoniazide
amfenicoli	cloramfenicolo
glicoproteine	vancomicina
lincosamidi	clindamicina
Antimicotici	
derivati dell'imidazolo	miconazolo
derivati del triazolo	econazolo, fluconazolo, chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo
Antiparassitari	
biguanidi	proguanil
derivati del nitroimidazolo	metronidazolo, nimorazolo, tinidazolo
metanolchinoloni	chinina
Antivirali	
inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina
inibitori della proteasi	atazanavir, ritonavir

Infiammazione e dolore	
Analgesici anilidi acido salicilico e derivati oppioidi Antiinfiammatori non steroidei derivati dell'acido acetico derivati dell'acido propionico coxib fenamati oxicam altri	acetaminofene (paracetamolo) aspirina (acido acetilsalilico), diflunisal propoxifene, tramadolo diclofenac, indometacina, ketorolac, sulindac fenoprofene, ibuprofene, chetoprofene, naproxene, oxaprozin celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib acido mefenamico, acido meclofenamico lornoxicam, piroxicam glucosamina
Antineoplastici	
Agenti alchilanti analoghi dell'azotoiprite derivati del platino Antimetaboliti analoghi delle pirimidine Inibitori dei microtubuli tassani Anticorpi monoclonali Inibitori della topoisomerasi Inibitori della tirosinchinasi Altri	ciclofosfamide, ifosfamide, carboplatino capecitabina, fluorouracile, tegafur paclitaxel trastuzumab etoposide erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib romidepsin, vorinostat
Vaccini	
	vaccino antiinfluenzale
Vitamine	
	vitamina E
Altri	
	alcol, cloruro di benzetonio, disulfiram, metil salicilato unguento, trolamina salicilato unguento, orlistat

I farmaci che possono interagire con il COUMADIN e causare una diminuzione dei valori di INR includono:

Classe Farmacologica	Farmaco Specifico Riportato
Sistema cardiovascolare	
Antiarritmici classe Ia	disopiramide
Diuretici antagonisti dell'aldosterone sulfonamidi	spironolattone clortalidone
Agenti modificanti i livelli di lipidi sequestranti degli acidi biliari	colesevelam, colestiramina
Agenti antiipertensivi dell'arteria polmonare	bosentan
Altri	ubichinone (ubidecarenone)
Sistema gastrointestinale	
Antiacidi antagonisti dei recettori H ₂ altri	ranitidina sucralfato
Antiemetici antagonisti dell'NK ₁	aprepitant, fosaprepitant
Sistema nervoso	
Antidepressivi altri	trazodone
Antiepilettici barbiturici e derivati carbrossimidi idantoine	fenobarbital, primidone carbamazepina fenitoina
Antipsicotici butirrofenoni	aloperidolo
Ansiolitici benzodiazepine	clordiazepossido
Ipnotici barbiturici	butobarbital, pentobarbital, secobarbital

Sistema endocrino	
Corticosteroidi glucocorticoidi	cortisone, prednisone
Ormoni sessuali contraccettivi orali modulatori selettivi degli estrogeni	contraccettivi orali contenenti estrogeno lasofoxifene, raloxifene
Terapie tiroidee agenti antitiroidei	metimazolo, propiltiouracile
Ormoni pituitari ACTH	corticotropina
Inibitori di enzima	aminoglutetimide
Sistema immunitario	
Immunostimolanti interferoni	peginterferon alfa-2b
Immunosoppressori inibitori calcineurinici altri	ciclosporina azatioprina
Infezioni	
Antibatterici penicilline agenti anti tubercolosi	dicloxacillina, nafcillina rifampicina, rifapentina
Antimicotici antibiotici	griseofulvina
Antivirali nucleosidi e nucleotidi inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa inibitori della proteasi	ribavirina efavirenz, nevirapina darunavir, ritonavir
Infiammazione e dolore	
Antiinfiammatori non steroidei	
altri	glucosamina
Antineoplastici	
Agenti alchilanti	ciclofosfamide
Antimetaboliti	mercaptopurina
Altri	mitotano

Vitamine	
	vitamina C vitamina K
Altri	
	alcol, etretinato, isotretinoina

Preparazioni a base di erbe e cibi

Si deve prestare attenzione quando preparazioni a base di erbe sono assunti unitamente a COUMADIN. Esistono pochi studi adeguati e ben controllati che valutano il potenziale per le interazioni metaboliche e/o farmacologiche tra le preparazioni a base di erbe e COUMADIN. A causa della mancanza di standardizzazione della produzione di medicinali a base di erbe, la quantità di sostanza attiva può variare. Ciò potrebbe ulteriormente confondere la capacità di valutare interazioni potenziali ed effetti sull'azione anticoagulante.

Alcune preparazioni a base di erbe possono causare sanguinamento quando assunte da sole (ad esempio, l'aglio e il Ginkgo biloba) e possono avere proprietà anticoagulanti, antiplastriniche e/o fibrinolitiche. Ci si aspetta che tali effetti siano additivi agli effetti anticoagulanti del COUMADIN. Al contrario, alcuni prodotti a base di erbe possono diminuire l'effetto di COUMADIN (ad esempio il coenzima Q₁₀, l'erba di San Giovanni, il ginseng). Alcune preparazioni a base di erbe e cibi possono interagire con COUMADIN attraverso interazioni con il CYP450 (ad esempio, echinacea, succo di pompelmo, ginkgo, idraste, erba di San Giovanni).

La risposta del paziente deve essere monitorata con ulteriori determinazioni dell'INR qualora venga iniziata o sospesa l'assunzione di qualsiasi preparazione a base di erbe.

Alcune preparazioni a base di erbe che possono influenzare la coagulazione sono elencate di seguito per riferimento, sebbene tale lista non debba essere considerata esaustiva. Molte preparazioni a base di erbe hanno diversi nomi comuni e nomi scientifici. I nomi comuni più largamente conosciuti delle preparazioni a base di erbe sono riportate di seguito.

Preparazioni a base di erbe che contengono cumarinici con un potenziale effetto anticoagulante		
Agrimonia ^a Angelica cinese (<i>Angelica sinensis</i>) Anice Arnica Asafoetida (<i>Ferula assafoetida</i>) Trifoglio d'acqua (<i>Menyanthes trifoliata</i>) ^b Boldo	Sedano Camomilla (tedesca e romana) Tarassaco ^d Fieno greco Ippocastano Rafano Liquirizia ^d Olmara (<i>Filipendula ulmaria</i>) ^b	Passiflora Frassino spinoso (settentrionale) Quassia Trifoglio rosso Trifoglio dolce Asperula (<i>Asperula odorata</i>) <i>Dipteryx odorata</i>

Buchu (<i>Agathosma Betulina</i>) Capsico ^c Cassia ^d	Ortica	
--	--------	--

Varie preparazioni a base di erbe con proprietà anticoagulanti		
<i>Fucus vesiculosus</i>	Pau d'Arco	

Preparazioni a base di erbe che contengono salicilati e/o hanno proprietà antiplastriniche		
Agrimonia ^a Pioppo tremulo <i>Cimicifuga rubifolia</i> Trifoglio d'acqua (<i>Menyanthes trifoliata</i>) ^b Cassia ^d Chiodo di garofano	Mirtillo rosso Tarassaco ^d Partenio (<i>Tanacetum parthenium</i>) Aglione ^e Ginger <i>Ginkgo biloba</i> Ginseng (<i>Panax spp</i>) ^e Liquirizia ^d	Olmaria (<i>Filipendula ulmaria</i>) ^b Policosanolo Tamarindo Salice Tè del Canada Millefoglie

Preparazioni a base di erbe con proprietà fibrinolitiche		
Bromelina Capsico ^c <i>Salvia miltiorrhiza</i>	Aglione ^e Ginseng (<i>Panax spp</i>) ^e	

Preparazioni a base di erbe con proprietà coagulanti		
Alfa-alfa (<i>Medicago sativa</i>) Agrimonia ^a	Ortaggi verdi (broccoli, cavoli, spinaci, cime di rapa e cavoletti di Bruxelles)	Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)

^a Contiene cumarinici, ha proprietà antiplastriniche, e può avere proprietà coagulanti dovute al possibile contenuto di vitamina K.

^b Contiene cumarinici e salicilati.

^c Contiene cumarinici e ha proprietà fibrinolitiche.

^d Contiene cumarinici e ha proprietà antiplastriniche.

^e Ha proprietà antiplastriniche e fibrinolitiche.

L'efficacia terapeutica di warfarin potrebbe essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di tali preparazioni che pertanto non devono essere somministrate in concomitanza con warfarin. L'effetto di induzione può persistere

per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo in concomitanza con warfarin prodotti a base di *Hypericum perforatum* i valori di INR devono essere controllati e la terapia con questi ultimi deve essere interrotta.

Monitorare attentamente i valori di INR, in quanto questi potrebbero aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di warfarin potrebbe necessitare di un aggiustamento.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

COUMADIN è controindicato in gravidanza nelle donne in gravidanza o che potrebbero iniziare una gravidanza poiché il farmaco attraversa la barriera placentare e può causare emorragie fatali del feto in utero (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Sono stati anche riportati casi di malformazioni congenite in bambini le cui madri erano state trattate con warfarin durante la gravidanza. L'esposizione al COUMADIN in corso di gravidanza causa una serie nota di malformazioni congenite maggiori (embriopatia e fetotossicità da warfarin), emorragia del feto, e un aumentato rischio di aborto spontaneo e mortalità fetale. Gli effetti di COUMADIN sulla riproduzione e sullo sviluppo non sono stati valutati negli animali. Se questo medicinale viene usato durante la gravidanza, o se una paziente intraprende una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale, la paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Nell'uomo, il warfarin attraversa la placenta e le concentrazioni nel plasma del feto si avvicinano ai valori materni. L'esposizione al warfarin durante il primo trimestre della gravidanza ha causato una serie di malformazioni congenite in circa il 5% della prole esposta. L'embriopatia da warfarin è caratterizzata da ipoplasia nasale con o senza epifisi appuntite (condrodisplasia puntata) e ritardo nella crescita (incluso basso peso alla nascita). Sono state riportate anche anomalie del sistema nervoso centrale e anomalie dell'occhio, incluse displasia della linea mediana dorsale, caratterizzata da agenesia del corpo calloso; malformazione di Dandy-Walker, atrofia cerebellare della linea mediana e displasia della linea mediana ventrale, caratterizzata da atrofia ottica. L'esposizione al warfarin durante il secondo e il terzo trimestre è stata associata a ritardo mentale, cecità, schizoencefalia, microcefalia, idrocefalo ed altri esiti avversi della gravidanza.

Allattamento

Sulla base dei dati pubblicati su 15 madri in allattamento, il warfarin non è stato rilevato nel latte umano. Fra i 15 neonati nati a termine, 6 neonati in allattamento hanno mostrato tempi di protrombina all'interno dell'intervallo atteso. I tempi di protrombina non sono stati ottenuti per gli altri 9 neonati in allattamento.

Gli effetti sui neonati prematuri non sono stati valutati.

Pertanto, occorre esercitare attenzione quando COUMADIN viene somministrato a donne in allattamento in quanto il rischio per i neonati/lattanti non può essere

escluso. E' consigliabile un controllo dei parametri coagulativi del neonato e un monitoraggio per contusioni e sanguinamento.

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

COUMADIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state riportate con COUMADIN:

Emorragia

Emorragia, da sanguinamenti minori a gravi (inclusi esiti fatali), possono aver luogo in corso di terapia con COUMADIN. L'emorragia può aver luogo in ogni tessuto o organo, e può manifestarsi come sanguinamento interno o esterno con sintomi associati e complicazioni.

Tipicamente, i seguenti sistemi del corpo possono essere affetti:

- tratto gastrointestinale superiore (sanguinamento gengivale, ematemesi) o inferiore (melena, ematochezia, sanguinamento del retto)
Può verificarsi anche emorragia retroperitoneale.
- tratto respiratorio (epistassi, emottisi), inclusi rari casi di emorragia alveolare polmonare
- tratto genitourinario (ematuria, sanguinamento della vagina, menorragia)
- cute (contusione, ecchimosi e petecchie)

Possono verificarsi anche emorragia del sistema nervoso centrale, compresi emorragia intracranica o ematoma vertebrale, emorragia oculare, emorragia intra-articolare, emorragia della pleura, emorragia pericardica, emorragia surrenale ed emorragia epatica.

Alcune complicazioni emorragiche si possono presentare come segni e sintomi che non sono immediatamente identificati come derivanti da emorragia. Tali reazioni avverse sono segnate nella tabella sottostante con un asterisco (*).

Necrosi della cute e di altri tessuti

Ateroemboli sistemici e microemboli di colesterolo

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione del warfarin. La frequenza delle reazioni avverse è stata stimata in base ai dati derivanti da uno studio clinico, effettuato su un ampio numero di pazienti, in cui il warfarin è stato usato come confronto (studio ARISTOTLE).

Nella seguente tabella sono elencate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi, secondo la terminologia MedDRA e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	anemia*
Patologie cardiache	Comune	dolore toracico*
	Molto rara	emorragia pericardica
Patologie endocrine	Molto rara	emorragia surrenale
Patologie dell'occhio	Comune	emorragia oculare
Patologie gastrointestinali	Comune	dolore addominale*, diarrea, sanguinamento gengivale, nausea, emorragia del retto, vomito
	Non comune	disgeusia, distensione dell'addome, disfagia*, flatulenza, ematemesi, ematochezia, melena
	Rara	emorragia retroperitoneale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia*, affaticamento*, tumefazione*, piressia
	Non comune	brividi, malessere*, dolore*
	Molto rara	pallore*
Patologie epatobiliari	Rara	epatite, ittero
	Molto rara	emorragia epatica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità
	Rara	reazione anafilattica
Esami diagnostici	Non comune	enzima epatico aumentato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	artralgia*, mialgia*
	Non comune	emartrosi
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro*, cefalea*
	Non comune	emorragia intracranica, parestesia*
	Rara	paralisi*
	Molto rara	ematoma vertebrale
Disturbi psichiatrici	Non comune	letargia*
Patologie renali e urinarie	Comune	ematuria
	Non noto	danno renale acuto**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	sanguinamento della vagina
	Molto rara	menorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	epistassi, dispnea*, emottisi
	Non comune	emotorace
	Rara	emorragia alveolare polmonare

	Molto rara	calcificazione del polmone
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	ecchimosi, prurito, eruzione cutanea
	Non comune	alopecia, dermatite, petecchie, orticaria
	Rara	necrosi della cute
	Molto rara	dermatite bollosa
	Non nota	calcifilassi
Patologie vascolari	Comune	emorragia, ipotensione*, sincope*
	Rara	vasculite, shock*
	Molto rara	sindrome del dito blu (piede)*, embolia arteriosa, embolia adiposa, necrosi

* Sintomi o condizioni mediche risultanti da complicazioni emorragiche.

**Danno renale acuto dopo episodi di ematuria in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”)

Risultati di laboratorio

Possono verificarsi variazioni dei livelli di emoglobina, dell'ematocrito e degli enzimi epatobiliari.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi: sanguinamento anormale sospetto o manifesto (es. presenza di sangue nelle feci o nell'urina, ematuria, flusso mestruale eccessivo, melena, petecchie, predisposizione ai lividi, o sanguinamento persistente da ferite superficiali, inspiegabile riduzione dell'emoglobina) è un segno precoce di un'anticoagulazione ad un livello di non soddisfacente sicurezza.

Trattamento: il trattamento dell'eccessiva anticoagulazione si basa sui livelli di INR. L'eccessiva anticoagulazione, con o senza sanguinamento, può essere controllata interrompendo la terapia con COUMADIN e, se necessario, somministrando 1-2 mg di vitamina K₁ (fitomenadione) per via parenterale od orale. Un uso siffatto della vitamina K₁ riduce la risposta ad una seguente terapia con COUMADIN. In seguito della rapida inversione di un PT/INR elevato, i pazienti possono tornare allo stato trombotico di prima del trattamento. La ripresa della somministrazione di COUMADIN inverte l'effetto della vitamina K, e, con attenti aggiustamenti del

dosaggio, si può raggiungere nuovamente un PT/INR terapeutico. Se è indicata un'anticoagulazione rapida, per la terapia di inizio può essere preferibile l'eparina.

Se un piccolo sanguinamento progredisce verso uno più esteso, somministrare da 5 a 25 mg (raramente fino a 50 mg) di vitamina K₁ per via parenterale.

In situazioni di emergenza dovute a grave emorragia, i fattori della coagulazione possono essere riportati ai livelli normali, somministrando 15 mg/kg di sangue fresco intero o plasma fresco congelato, oppure somministrando il complesso protrombinico concentrato 30-50 unità/kg.

L'uso di emoderivati è associato a rischio di epatite e di altre malattie virali e ad un aumentato rischio di trombosi. Perciò l'uso di queste preparazioni deve essere riservato solo in caso di sanguinamento esteso, dovuto ad un sovradosaggio di COUMADIN, che metta in pericolo la vita del paziente.

Le preparazioni a base di fattore IX purificato non devono essere usate perché non aumentano i livelli di protrombina e dei fattori VII e X, che sono depressi, insieme al fattore IX, come risultato del trattamento con COUMADIN. In caso di una cospicua perdita di sangue, si possono somministrare eritrociti ammassati. In pazienti anziani o con malattie cardiache, le trasfusioni di sangue o di plasma devono essere attentamente monitorate per evitare che precipitino un'embolia polmonare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antitrombotico - Antagonista della vitamina K
Codice ATC: B01AA03

Il principio attivo di COUMADIN (warfarin sodico) è il sale sodico della 3-(4-acetonilbenzil)-4-idrossicumarina e appartiene al gruppo degli anticoagulanti indiretti di tipo dicumarolico.

COUMADIN e gli altri anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S. Le emivite sono: Fattore II 60 ore; Fattore VII 4-6 ore; Fattore IX 24 ore; Fattore X 48-72 ore; Proteina C 8 ore e Proteina S 30 ore. L'effetto risultante in vivo è una depressione sequenziale dell'attività dei Fattori VII, IX, X e II. La vitamina K è un fattore essenziale per la sintesi post-ribosomiale dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. La vitamina K promuove la biosintesi di residui di acido γ -carbossiglutammico, essenziali per l'attività biologica delle proteine. Si pensa che il warfarin interferisca con la sintesi dei fattori della coagulazione inibendo la rigenerazione dell'epossido della vitamina K₁. Il grado di depressione dipende dal dosaggio somministrato. Dosi terapeutiche di warfarin diminuiscono la quantità totale della forma attiva di ciascun fattore della coagulazione vitamina K dipendente dal 30 al 50%.

L'effetto anticoagulante generalmente appare nelle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, ma l'effetto anticoagulante di picco può presentarsi anche dopo 72-96 ore. La durata di azione di una singola dose di warfarin racemico è di 2-5 giorni.

Il farmaco non ha effetto diretto su trombosi stabilizzate, né reverte il danno ischemico; tuttavia, quando si è avuta una trombosi, l'obiettivo del trattamento anticoagulante è di prevenire l'ulteriore estensione e le relative complicanze, che possono portare a conseguenze gravi, anche fatali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

COUMADIN è una miscela racemica degli enantiomeri R e S. Nell'uomo, l'enantiomero S ha un'attività anticoagulante 5 volte maggiore dell'enantiomero R, ma in genere ha una clearance più rapida.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento è sostanzialmente completo e si raggiungono le massime concentrazioni plasmatiche entro 1-9 ore. Approssimativamente il 97% si lega all'albumina presente nel plasma. Di solito COUMADIN induce ipoprotrombinemia entro 36-72 ore e la sua durata d'azione può persistere per 4-5 giorni, producendo in tal modo una curva di risposta regolare e di lunga durata.

Fino al 92% della dose somministrata per via orale è ritrovata nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL50 (mg/kg): topo p.o. = 700; i.v. = 160 ratto p.o. = 8,7; i.v. = 25

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido, magnesio stearato, acido stearico, **lattosio**.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC e alluminio
Confezione da 30 compresse divisibili

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la conservazione

Il personale sanitario in stato di gravidanza deve evitare l'esposizione alle compresse frantumate o rotte.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 016366027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Gennaio 2021

Motilex[®] 0,5 mg compresse

Clebopride

Trattamento sintomatico di nausea e vomito di origine organica, funzionale o in corso di chemioterapia antineoplastica.

Trattamento sintomatico della dispepsia funzionale.

Esplorazione radiologica del tratto gastrointestinale.



Motilex[®] 0,5 mg compresse *Clebopride*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MOTILEX 0,5 mg compresse

MOTILEX 0,5 mg/ 5 ml sciroppo

MOTILEX 1 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MOTILEX 0,5 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Clebopride malato acido 0,68 mg
pari a clebopride base 0,50 mg

MOTILEX 0,5 mg/ 5ml sciroppo

Ogni ml di sciroppo contiene:

Clebopride malato acido 0,136 mg
pari a clebopride base 0,10 mg

MOTILEX 1mg/ 2 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala da ml 2 contiene:

Clebopride malato acido 1,36 mg
pari a clebopride base 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere punto 6.1

3. FORME FARMACEUTICHE

Compresse

Sciroppo

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di nausea e vomito di origine organica, funzionale o in corso di chemioterapia antineoplastica. Trattamento sintomatico della dispepsia funzionale. Esplorazione radiologica del tratto gastrointestinale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

MOTILEX compresse

Adulti

1 compressa 3 volte al giorno (prima dei pasti)

Adolescenti (da 12 a 20 anni)

1/2 cpr 3 volte al giorno (prima dei pasti)

MOTILEX sciroppo

Adulti

1 misurino da 5 ml 3 volte al giorno (prima dei pasti)

Adolescenti (da 12 a 20 anni)

1/2 misurino (2,5 ml) 3 volte al giorno (prima dei pasti)

Bambini

come regola generale 15 mcg per kg di peso corporeo al giorno, divisi in 3 somministrazioni

Indicativamente (1 ml = 100 mcg):

da 1 a 4 anni : 0,5 ml 3 volte al giorno

da 4 a 8 anni : 1 ml 3 volte al giorno

da 8 a 10 anni : 1,5 ml 3 volte al giorno

da 10 a 12 anni : 2 ml 3 volte al giorno

MOTILEX soluzione iniettabile:

Adulti

1/ 2-1 fiala, per via intramuscolare o endovenosa, durante la fase acuta, in caso di necessità, è possibile ripetere la dose.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre benzamidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Casi in cui la stimolazione della motilità intestinale possa rivelarsi pericolosa, per esempio in presenza di emorragia gastrointestinale, perforazione, ostruzione meccanica.

Epilessia

Pazienti con anamnesi di discinesia tardiva da neurolettici.

Morbo di Parkinson e altre affezioni extrapiramidali.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dosi superiori a quelle raccomandate possono aumentare la possibilità di comparsa di reazioni extrapiramidali, soprattutto nei bambini e negli adolescenti.

Particolare cautela va adottata nel trattamento di soggetti con grave insufficienza renale e/o epatica nei quali i tassi ematici della clebopride possono risultare più elevati o duraturi.

Il possibile incremento dei livelli di prolattina dovrebbe essere attentamente considerato, in particolare nei pazienti affetti da tumore al seno o da adenoma ipofisario secernente prolattina.

Nei neonati sono stati riportati casi di metaemoglobinemia acquisita dovuta a ortopramidi (benzamidi).

Avvertenze sugli eccipienti

MOTILEX sciroppo e MOTILEX soluzione iniettabile contengono sorbitolo: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Potrebbe manifestarsi un blando effetto lassativo perché contengono sorbitolo.

MOTILEX sciroppo contiene 2,125 g di sorbitolo per dose di 2,5 ml. Il valore calorico del sorbitolo è di 2,6 Kcal/g.

MOTILEX compresse contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

MOTILEX compresse contiene sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

MOTILEX non deve essere assunto con farmaci analgesici narcotici né con anticolinergici che ne antagonizzano gli effetti sulla motilità gastrointestinale. Si deve evitare l'uso contemporaneo di Motilex con altri farmaci attivi sui recettori dopaminergici, con anticolinergici.

La contemporanea somministrazione di anti MAO aumenta il rischio di effetti indesiderati.

La contemporanea somministrazione di neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni ecc.), farmaci che di per sé possono determinare sia la comparsa di sintomi extrapiramidali che di reazioni distoniche, esalta l'attività centrale della clebopride e aumenta il rischio di effetti indesiderati.

Motilex diminuisce l'effetto della digossina e della cimetidina. Clebopride può potenziare gli effetti sedativi dell'alcol, degli ipnotici, degli ansiolitici e dei narcotici.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo in seguito all'uso di clebopride.

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati in seguito all'uso di clebopride in gravidanza. Gli studi sulla tossicità riproduttiva nell'animale non indicano un rapporto diretto né effetti nocivi indiretti. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di clebopride in gravidanza, specialmente nei primi tre mesi.

Allattamento

Non è noto se clebopride è escreto nel latte materno e se può avere qualsiasi ripercussione sul nascituro. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di clebopride durante l'allattamento.

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

Poiché il medicinale può determinare sonnolenza, MOTILEX compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Di ciò devono essere avvertiti i conducenti di autoveicoli e coloro che eseguono operazioni richiedenti integrità di vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e nell'esperienza post-registrativa sono riportate di seguito raggruppate secondo la classificazione sistemica e d'organo (SOC) e per frequenza (comuni 1-10%, non comuni 0,1-1%, rare 0,01-0,1%, molto rare/segnalazioni isolate < 0,01%).

Patologie del sistema nervoso:

Rare: disturbi extrapiramidali, distonia ⁽¹⁾, discinesia, tremore, sonnolenza, sedazione e discinesia tardiva ⁽²⁾.

Patologie endocrine:

Molto rare: iperprolattinemia ⁽³⁾.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella ⁽³⁾:

Molto rare: galattorrea, amenorrea, ginecomastia e disfunzione erettile.

⁽¹⁾ Le distonie sono più comunemente riportate nel collo, lingua o viso.

⁽²⁾ La discinesia tardiva è stata segnalata nei pazienti anziani in seguito a trattamenti prolungati.

⁽³⁾ Iperprolattinemia, tensione mammaria, galattorrea, amenorrea, ginecomastia e impotenza sono state segnalate dopo trattamenti prolungati.

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 stati finora riconosciuti casi di intossicazione alle dosi consigliate. Il sovradosaggio può causare sonnolenza, disorientamento e disturbi extrapiramidali, che solitamente scompaiono con l'interruzione della terapia. Se i sintomi persistono, i trattamenti di scelta sono il lavaggio gastrico e una terapia sintomatica. In caso di comparsa di fenomeni neurologici di tipo extrapiramidale è consigliabile l'impiego di un farmaco antiparkinsoniano, anticolinergici o antistaminici con proprietà anticolinergiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: procinetici
Codice ATC: A03FA06

La clebopride, appartenente al gruppo delle ortopramidi (benzamidi sostituite), ha la capacità di aumentare il tono e l'ampiezza delle contrazioni gastriche, di rilasciare lo sfintere pilorico e il bulbo duodenale, di aumentare coordinatamente la peristalsi del duodeno e del digiuno attraverso un'azione di blocco selettivo, di differente intensità secondo i distretti, di popolazioni di recettori dopaminergici (recettori dopaminergici del tratto gastrointestinale, della chemoreceptor trigger zona e del sistema mesolimbico), associata ad una azione

proserotoninergica a livello del tratto gastrointestinale. Il principale effetto pertanto, oltre ad una marcata attività antiemetica, è quella di favorire lo svuotamento gastrico e di accelerare il transito gastro-duodenale primitivamente o secondariamente rallentati.

La clebopride, grazie alla sua selettività d'azione, presenta una riduzione degli effetti indesiderati a livello del sistema endocrino (iperprolattinemia) e del sistema extrapiramidale, tipici dei farmaci antidopaminergici.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In prove nel ratto, nel coniglio, nel cane e nell'uomo la clebopride viene rapidamente assorbita per via orale e viene prevalentemente metabolizzata. Nell'uomo l'eliminazione avviene per buona parte per via fecale.

L'emivita plasmatica è di 2,1-2,7 ore. La velocità massima di escrezione del prodotto si verifica nelle prime 2-3 ore. Per via intravenosa, la concentrazione di clebopride raggiunge il picco (15-30 mcg/ml) dopo 10 minuti e permane a livelli terapeutamente efficaci fino alla sesta-ottava ora.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, per quanto riguarda l'incidenza delle reazioni avverse, MOTILEX presenta un profilo di sicurezza adeguato confermando così la buona tollerabilità dimostrata nell'ampia gamma di studi preclinici di tossicologia.

Non è stato possibile determinare la DL50 nel ratto e nel topo.

La somministrazione di dosi elevate di clebopride in studi di tossicità cronica sia nel ratto che nel cane, hanno causato effetti correlati a risposte farmacologiche esagerate del blocco dei recettori dopaminergici.

Gli studi di teratogenicità con clebopride condotti nel ratto e nel coniglio non hanno dimostrato alcun potenziale teratogeno.

Clebopride, inoltre, non ha mostrato potenziale mutageno, mediante il test di Ames, nei ceppi studiati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

MOTILEX 0,50 mg compresse: lattosio, cellulosa microgranulare, biossido di silicio, povidone, sodio carbossimetilamido, magnesio stearato.

MOTILEX 0,50 mg/ 5 ml sciroppo: sorbitolo soluzione, glicole propilenico, acido benzoico, aroma di lampone, acqua depurata.

MOTILEX 1 mg/ 2 ml soluzione iniettabile: sorbitolo, acqua per preparazioni iniettabili.

Concessionario di vendita:

TEOFARMA S.r.l.

Fax 0382/525845

e-mail: regulatory-medical@teofarma.it - www.teofarma.it

MOTILEX® è un marchio registrato di proprietà di Teofarma S.r.l.

MOTILEX 0,50 mg/ 5 ml sciroppo: sorbitolo soluzione, glicole propilenico, acido benzoico, aroma di lampone, acqua depurata

MOTILEX 1 mg/ 2 ml soluzione iniettabile: sorbitolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

6.3. Periodo di validità

3 anni (compresse)

3 anni (sciroppo e soluzione iniettabile)

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse: da conservare in luogo asciutto.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse: astuccio da 30 compresse

Sciroppo: flacone da 120 ml

Fiale: astuccio da 6 fiale da 2 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALMIRALL S.A.

Ronda General Mitre 151

08022 Barcellona, Spagna

Rappresentante per l'Italia:

ALMIRALL S.p.A.

Via Messina, 38 – Torre C

20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse: AIC 026362020

Sciroppo: AIC 026362032

Fiale: AIC 026362057

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 1986

Data dell'ultimo rinnovo: 26/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

MOTILEX® 0,5 mg 30 compresse

Prezzo al pubblico € 11,60

Classe C - RR

