

Trattamento di pseudoartrosi di radio in una bambina con PRP

Treatment of nonunion radial fracture of a child with platelet rich plasma

G. De Rito
E. Franchi
V. Nava
L. Gelpi¹

RIASSUNTO

Le pseudoartrosi delle fratture di radio sono rare nei bambini. Riportiamo il caso di una frattura chiusa del terzo medio distale in una bambina andata incontro a pseudoartrosi dopo riduzione cruenta. La pseudoartrosi è stata trattata con riduzione cruenta, fissazione con placca e viti e PRP (plasma ricco di piastrine) come stimolo biologico alla guarigione. Pensiamo che il PRP possa essere uno stimolo biologico alla guarigione delle pseudoartrosi, soprattutto nei bambini in considerazione della mancanza di morbilità correlata al sito di prelievo.

Parole chiave: pseudoartrosi, radio, bambini, plasma ricco di piastrine

SUMMARY

Nonunion of radial fractures in children are rare. We report a case of a closed radial fracture in a healthy child, who developed a nonunion following open reduction. Nonunion was treated by open reduction, internal fixation with plate and screws. PRP (Plasma Rich Platelet) was added to induce bone healing. PRP may represent a biological stimulus for healing in case of nonunion fractures since it avoids donor site morbidity, especially in children.

Key words: nonunion, radius, children, Platelet Rich Plasma

INTRODUZIONE

Le pseudoartrosi dopo frattura delle ossa lunghe, ossia l'assenza di progressione verso processi di consolidazione, sono molto rare nei bambini. Considerate le notevoli capacità di rimodellamento dell'osso del bambino il trattamento conservativo delle fratture è molto spesso impiegato anche in assenza di riduzioni anatomiche. Possibili cause di pseudoartrosi nel bambino sono: importante scomposizione dei monconi di frattura, infezioni, fratture esposte con perdita ossea, interposizione di tessuti molli, pregresso trattamento chirurgico della frattura, ripetute manovre di riduzione o patologie genetiche, ad esempio Neurofibromatosi¹. L'incidenza di pseudoartrosi sembra aumentare proporzionalmente con l'età a partire dai 6 anni². I rari casi in cui la frattura di un bambino non guarisca rappresentano per l'ortopedico una sfida impegnativa. La necessità di ricorrere ad un trattamento chirurgico che garantisca una stabilità meccanica attraverso l'impiego di una metodica di fissazione adeguata dei monconi si associa al bisogno di fornire uno stimolo al processo di guarigione.

COF Lanzo Hospital, Ramponio Verna, Como. I Divisione Ortopedia.

¹ Servizio di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe De Rito c/o I Divisione di Ortopedia, COF Lanzo Hospital, Località Caslè 5, 22020 Ramponio Verna, Como
Tel. +39 031 843111
E-mail: derito1974@libero.it

*Ricevuto il 3 agosto 2007
Accettato il 26 ottobre 2007*

CASO CLINICO

La paziente è una bambina di 7 anni che aveva riportato 4 mesi prima di giungere alla nostra osservazione una frattura scomposta del terzo medio-distale della diafisi del radio destro. Dopo un iniziale tentativo di terapia conservativa con riduzione incruenta e confezione di apparecchio gessato brachio-metacarpale alla Paziente era stata data indicazione ad intervento chirurgico causa persistere della scomposizione. La frattura veniva quindi ridotta in modo cruento mediante accesso dorsale al radio e fissata con filo di Kirschner percutaneo. Dopo iniziali 20 giorni di immobilizzazione con apparecchio gessato brachiometacarpale il filo veniva rimosso. La radiografia allora eseguita non mostrava segni di progressione del callo di frattura. Veniva confezionato quindi un apparecchio gessato antibrachiale, rimosso dopo 10 giorni e considerata guarita.

La bambina si presentava alla nostra osservazione circa tre mesi dopo per persistente dolore in sede di frattura e comparsa di progressiva deformità dell'avambraccio (deviazione radiale) e modesto deficit di estensione del polso. Al momento della valutazione clinica era apprezzabile motilità preternaturale di monconi di frattura. La paziente non aveva patologie di rilievo in anamnesi né habitus caratteristico per sindrome, il processo di guarigione della ferita chirurgica era avvenuto regolarmente e non vi erano segni locali o sistemici di infezione; emocromo e formula, VES e PCR erano normali. Veniva eseguito un controllo radiografico che evidenziava ritardo di consolidazione della frattura con ipertrofia dei monconi. L'arto veniva immobilizzato con tutore e venivano applicati campi elettromagnetici per 12 ore al giorno. Le valutazioni radiografiche eseguite successivamente con cadenza mensile non mostravano però segni di guarigione; pertanto a distanza di 6 mesi dal trauma la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico.

Si procedeva mediante accesso dorsale al radio, sfruttando la precedente via d'accesso, ad isolare il focolaio di pseudoartrosi. Tra i monconi di frattura vi era tessuto fibroso ipertrofico, che veniva rimosso. Si cruentavano i margini degli stessi e si fresavano i canali endomidollari. Non vi erano segni di infezione a livello del focolaio, si eseguiva quindi un tampone per esame colturale, negativo. La frattura veniva stabilizzata previa riduzione con una placca a 4 fori e 4 viti e nel focolaio veniva innestato gel piastrinico autologo preparato in precedenza dall'Ematologo. Nell'immediato pre-operatorio si era



Fig. 1. Radiografia a 6 mesi dalla frattura.

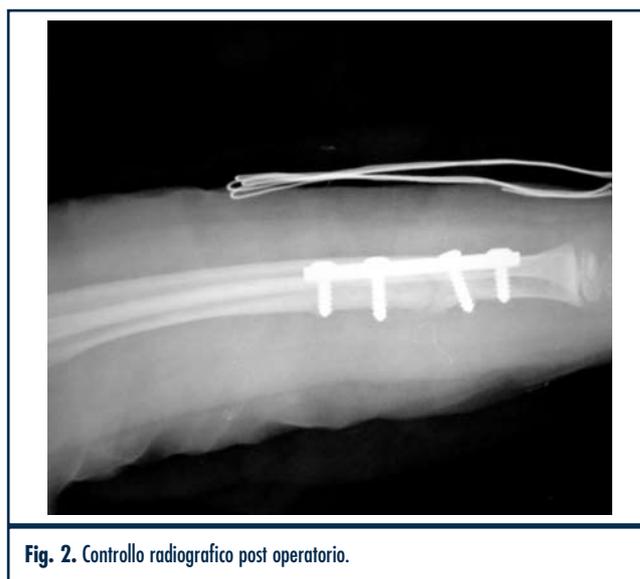


Fig. 2. Controllo radiografico post operatorio.



Fig. 3. Controllo radiografico a 90 giorni dall'intervento.

prelevato alla paziente sangue intero, miscelato con anti-coagulante citrato. I 60 mL di sangue venivano quindi processati sino ad ottenere (*Angel Wool Blood Separation System Dideco*) 4 mL di plasma ricco in piastrine (PRP) e circa 30 mL di plasma povero di piastrine (PPP). Il PPP veniva trattato con un Sistema di attivazione della trombina autologa (Activat) che consentiva di ottenere 2-3 mL di trombina autologa. I 4 mL di PRP venivano miscelati con 1 mL di trombina autologa ottenendo il gel piastrinico che si consolidava in 60-120 sec circa.

Il decorso post-operatorio era regolare, non veniva registrata alcuna complicanza locale o sistemica. L'arto veniva immobilizzato per 30 giorni con apparecchio gessato braccio-metacarpale, poi sostituito da apparecchio anti-braccio-metacarpale per altri 15 giorni. I controlli radiografici venivano eseguiti con cadenza mensile: mentre le prime immagini mostravano un quadro sostanzialmente sovrapponibile al controllo post-operatorio, il controllo a 30 giorni evidenziava progressione di fenomeni di guarigione della frattura, che appariva consolidata a circa 90 giorni dall'intervento.

DISCUSSIONE

L'evoluzione in pseudoartrosi di una frattura di ossa lunghe in un bambino rappresenta un'evenienza molto rara e spesso, se non associata a patologie genetiche o ad infezioni, è il risultato di un trattamento non adeguato o di un follow-up poco attento³. Le pseudoartrosi sono una sfida per il chirurgo ortopedico che deve innanzitutto ricercare una modalità di fissazione adeguata per mantenere l'asse anatomico dell'arto e associare uno stimolo biologico che induca il processo di guarigione. Nell'adulto gli innesti ossei autologhi previo prelievo da cresta iliaca rappresentano il *gold standard* per il trattamento delle pseudoartrosi, ma non sono scevri da complicanze; tra le sequele di minore importanza sono compresi⁴: difficoltà di deambulazione nell'immediato post-operatorio, formazione di sieromi o ematomi e ileo-paralitico, mentre complicanze maggiori sono emorragie retroperitoneali, ernie addominali, fratture dell'ala iliaca e lesioni nervose⁵. Nel bambino l'esperienza acquisita nel trattamento delle pseudoartrosi congenite prevede l'utilizzo di innesti vascolarizzati prelevati da zone adiacenti l'area di pseudoartrosi⁶. I fattori di crescita autologhi sono oggetto di grande interesse in Ortopedia e Traumatologia per il ruolo che svolgono nella cascata di eventi che regolano i

processi di guarigione delle fratture⁷ e per la possibilità di evitare il prelievo di innesti autologhi con la morbilità ad esso correlata. Il processo di guarigione delle fratture è infatti regolato da mediatori come fattori di crescita piastrinici, *insulin like growth factor*, TGF- β , IL 1, IL6 e BMP. In particolare nel processo di guarigione delle fratture gli α -granuli piastrinici agiscono da riserva di fattori di crescita per le fasi precoci della formazione del callo osseo. Il PRP è pertanto considerato una sorgente autologa di fattori di crescita⁸.

CONCLUSIONI

Il nostro caso dimostra come, anche se rare, le pseudoartrosi nel bambino sono una complicanza possibile. Rispetto a quelle dell'adulto il loro trattamento risulta più complesso perché difficile è rinvenire un innesto osseo che stimoli i processi di guarigione e che abbia una morbilità ridotta per il sito donatore, tanto più in considerazione del fatto che la cresta iliaca è sede di un nucleo di accrescimento. I fattori di crescita possono costituire oggi per il chirurgo ortopedico una valida alternativa agli innesti di osso autologo nel trattamento delle pseudoartrosi del bambino, soprattutto perché facili da impiegare e privi di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

- Lewallen RP, Peterson HA. *Nonunion of long bone fractures in Children: a review of 30 cases*. J Pediatr Orthop 1985;5:135-42.
- Arslan HA, et al. *Occurrence and treatment of non-union in long bone fractures in children*. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:494-8.
- Song KW, Kim HKW. *Nonunion as a complication of an open reduction of a distal radial fracture in a healthy child: a case report*. J Orthop Trauma 2003;17:231-3.
- Sen MK, Miclau T. *Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions?* Injury 2007;38(Suppl 1):S75-80.
- Acocella A, Nardi P, Tedesco A, Baninati F, Giannini D. *Anterior iliac bone grafts: Techniques and sequelae. Report on 107 cases and review of the literature*. Minerva Stomatol 2003;52:441-53.
- Herring JA. *Tachjian's Pediatric Orthopaedics*. Pag. 508.
- Westerhuis RJ, van Bezooijen RL, Kloen P. *Use of bone morphogenetic proteins in traumatology*. Injury 2005;36:1405-12.
- Gandhi A, Doumas C, O'Connor C, Russel Parson J, Lin SS. *The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing*. Bone 2006;38:S40-6.

 <p>REUMATOLOGIA PRATICA CROT - SIMP - LIMAS e patrocinata FADSI direttori <i>B. Conesi</i> - <i>R. Mancinigo</i></p> <p>4 fascicoli / anno <u>Italia: 54 €</u> Estero 70 €</p>	 <p>CONFINIA NEUROPSICHIATRICA Rivista della SZN direttore <i>F. Monaco</i></p> <p>2 fascicoli / anno Italia: 45 € Estero 60 €</p>	 <p>GIORNALE DI MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA Organo ufficiale SIA direttori <i>S. Pescatori</i> - <i>P. Turci</i></p> <p>4 fascicoli / anno Italia: 61 € Estero 71 €</p>
 <p>THE ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS Organo ufficiale SIP direttore <i>M. De Curtis</i></p> <p>6 fascicoli / anno Italia: 95 € Estero 126 €</p>	 <p>PROSPETTIVE IN PEDIATRIA direttore <i>U. Mastromeo</i></p> <p>4 fascicoli / anno Italia: 53 € Estero 67 €</p>	 <p>RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA Organo ufficiale SIAP direttore <i>S. Micali Supo</i></p> <p>6 fascicoli / anno Italia: 71 € Estero 81 €</p>
 <p>GIORNALE DI NEUROPSICHIATRIA DELL'ETA EVOLUTIVA Organo ufficiale Simpe direttore <i>M. De Negri</i></p> <p>3 fascicoli / anno Italia: 62 € Estero 72 €</p>	 <p>GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA Organo ufficiale SOPS direttori <i>G.M. Cassano</i> - <i>R. Fancher</i></p> <p>4 fascicoli / anno Italia: 56 € Estero 81 €</p>	 <p>GIORNALE DI GERONTOLOGIA Organo ufficiale SIGL direttore <i>G. Scivichi</i></p> <p>6 fascicoli / anno Italia: 121 € Estero 156 €</p>
 <p>PATHOLOGICA Organo ufficiale SIAPEC direttore <i>R. Ficca</i></p> <p>6 fascicoli / anno Italia: 100 € Estero 110 €</p>	 <p>ACTA OTORRINO-LARINGOLOGICA ITALICA Organo ufficiale SIOChI direttore <i>E. Chiesa</i></p> <p>6 fascicoli / anno Italia: 81 € Estero 91 €</p>	 <p>GIORNALE DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA Organo ufficiale SIAIC direttore <i>F. Dell'Aglio</i></p> <p>4 fascicoli / anno Italia: 71 € Estero 86 €</p>
 <p>RIVISTA MEDICINA GENERALE Organo ufficiale SIMG direttori <i>G. Ruggiero</i> - <i>A. Rossi</i></p> <p>6 fascicoli / anno <u>Italia: 55 €</u> Estero 106 €</p>	 <p>METABOLISMO E DIABETE Organo ufficiale SIMG e AMD direttori <i>M. Comasoli</i> - <i>G. Masera</i></p> <p>4 fascicoli / anno Italia: 56 € Estero 71 €</p>	 <p>GIORNALE ITALIANO DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA Organo ufficiale STOT direttore <i>F. Pinna</i></p> <p>6 fascicoli / anno <u>Italia: 97 €</u> Estero 122 €</p>

MODALITÀ DI ABBONAMENTO:

- accredito sul nostro conto corrente postale numero 103/0567
- bonifico bancario su C.R. Volterra FIL, Pisa 19AN - B 05970 14002 000610002603 assegno bancario/circolare intestata a Pacini Editore S.p.A.
- carta di credito (visa; mastercard)

ABBONAMENTI ON LINE

www.pacinieditore.it

per informazioni abbonamenti: abbonamenti@pacinieditore.it



REUMATOLOGIA PRATICA

Problematiche cliniche osteo-articolari. Rivista trimestrale - CROU, LMAE SMO e patrocinio FASO.



CONFINIA NEUROPSICHIATRICA

Rivista semestrale - Società Italiana di Neurologia



ACTA OTORINOLARYNGOLOGICA ITALICA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-facciale



GIORNALE DI GERONTOLOGIA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria



GIORNALE DI NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Rivista quadrimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'Adolescenza



ITALIAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica



GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Andrologia



GIORNALE ITALIANO DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia



HEROIN ADDICTION AND RELATED CLINICAL PROBLEMS

Rivista semestrale - Official Journal of the European - European Opiate Addiction Treatment Association



IL MEDICO PEDIATRA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Federazione Italiana Medici Pediatrici



ITALIAN JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Psicopatologia



JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

Rivista quadrimestrale su argomenti affinenti l'igiene e la pediatria



MEDIA - AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE IN DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE

Rivista trimestrale - Patrocinata dall'Associazione Medici Diabetologi e dalla Società Italiana di Medicina Generale



PATHOLOGICA

Rivista bimestrale - Rivista della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica



PROSPETTIVE IN PEDIATRIA

Rivista trimestrale su argomenti affinenti la neonatologia e la pediatria



RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Rivista quadrimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



MEDICINA GENERALE

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Medicina Generale



THE ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Pediatria e delle Società affiliate

ACTA MYOLOGICA

Rivista quadrimestrale. Organo ufficiale della Mediterranean Society of Myology

AGGIORNAMENTI DI TERAPIA OFTALMOLOGICA

Rivista trimestrale su argomenti di Oftalmologia

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY

Rivista bimestrale internazionale su argomenti affinenti la Reumatologia

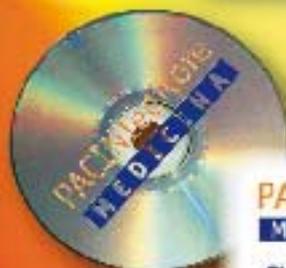
INTERNAL MEDICINE CLINICAL AND LABORATORY

Rivista quadrimestrale su argomenti affinenti la medicina Interna

Pacini Editore Medicina opera nel settore medico-scientifico dal 1970.

Un impegno ed una passione che giorno dopo giorno offrono risposte concrete alle necessità culturali e informative della Classe Medica.

Pacini Editore Medicina offre una ampia gamma di prodotti editoriali e moderne modalità di formazione destinate alla Classe Medica: riviste, guide pratiche, testi specialistici, cd rom, moduli didattici e-learning, formazione residenziale, educational per i pazienti.



PACINI Editore

MEDICINA Pacini Editore Medicina via A. Cherardesca, 56121 Depressetto (Pisa), tel 050 313011, fax 050 3130300

[CHI SIAMO](#)

[CONTATTI](#)

[ACQUISTARE on line](#)

[ABBONARSI on line](#)

[DISTRIBUZIONE](#)

[AREE MEDICHE](#)

[PUBBLICAZIONI periodiche](#)

[RICERCA LIBRI](#)

[CATALOGO PDF](#)

È POSSIBILE ACCEDERE ALLA VERSIONE WEB DELLE NOSTRE RIVISTE:



ACTA
Otorinolaringoiatrica
Italoica



Giornale Italiano di
Ortopedia e Traumatologia



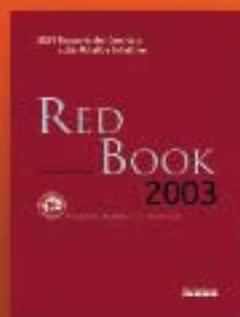
Italian Journal of
Psychology of Development
Italiano di Psicopatologia



Italian Journal of
Pediatrics
Giornale Italiano di
Pedatria

LE RIVISTE SONO DISPONIBILI IN TUTTI I PUNTI DI VENDITA

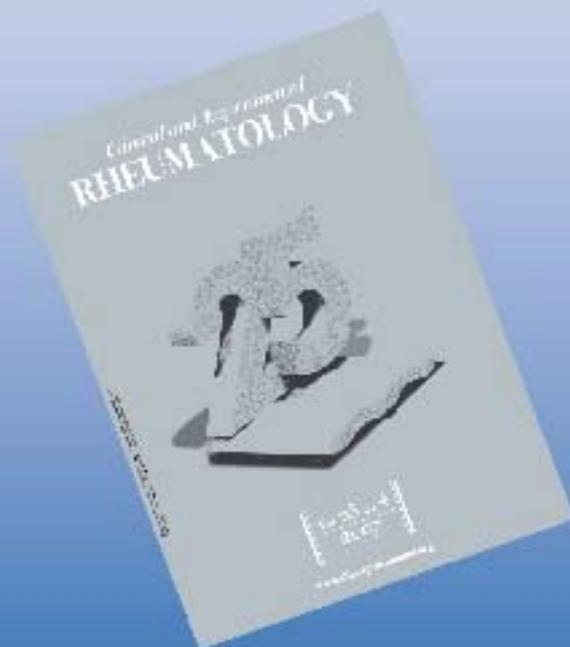
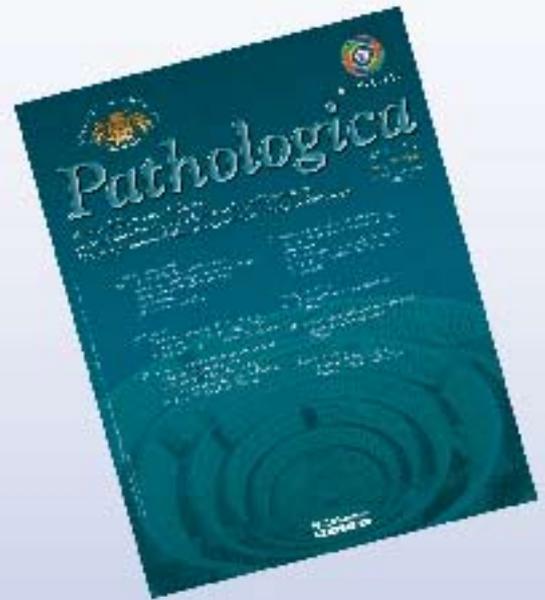
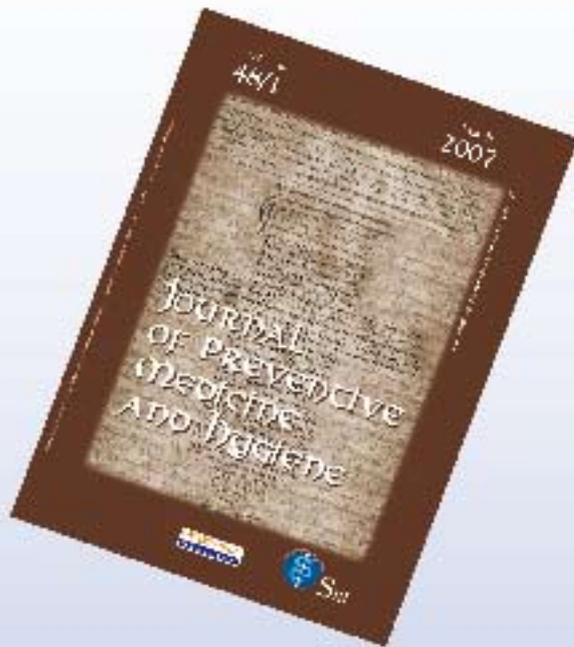
COMEDIS



La filosofia di tutti i progetti formativi è orientata a rispondere alle attuali necessità di aggiornamento e sviluppo professionale dei medici: ricerca di base e sperimentazione, gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

www.pacinieditore.it

Riviste Citate in Index-Medicus-Medline



FluXum[®]

B01AB07

parnaparin

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

FLUXUM 3.200 U.I. AXA SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO
FLUXUM 4.250 U.I. AXA SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO
FLUXUM 6.400 U.I. AXA SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO
FLUXUM 8.500 U.I. AXA SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Mie di eparina premezzata s.c. da 0,3 ml contiene Parnaparin U.I. aXa 3.200
Mie di eparina premezzata s.c. da 0,4 ml contiene Parnaparin U.I. aXa 4.250
Mie di eparina premezzata s.c. da 0,6 ml contiene Parnaparin U.I. aXa 6.400
Mie di eparina premezzata s.c. da 0,8 ml contiene Parnaparin U.I. aXa 8.500

Per gli ecipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.
 Siringhe pre-empilate 0,3 ml
 Siringhe pre-empilate 0,4 ml
 Siringhe pre-empilate 0,6 ml
 Siringhe pre-empilate 0,8 ml

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica.
 - Trattamento delle patologie venose ad eziologia trombotica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

FLUXUM va somministrato via via sottocutanea.

Tecnica di somministrazione

L'iniezione deve essere praticata nel braccio sottocutaneo del quadrante superiore-esterno del gluteo, alternando il lato destro ed il lato sinistro, nella cintura addominale antero-laterale e sovrapubica.

L'ago deve essere introdotto in trattamento perpendicolarmente e non tangenzialmente, nella spessa di una piega cutanea realizzata tra il pollice e l'indice del operatore.

La pila deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Nella profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale ed in

chirurgia ortopedica, il modo di posologia da seguire è il seguente:

Chirurgia generale: Una iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) 2 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni.

Non sono necessari controlli emocoagulativi.

Pazienti ad alto rischio tromboembolico e chirurgia ortopedica:

Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento, più di una iniezione quotidiana nei successivi giorni del decorso post-operatorio. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni. Nella terapia delle trombosi venose profonde (TVP), il trattamento sottocutaneo può essere preceduto da 3-5 giorni di terapia per via endovenosa in infusione lenta.

Trombosi Venosa Profonda: Due iniezioni per via sottocutanea di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa): la terapia va protratta per almeno 7-10 giorni.

Queste terapie a più essere precedute da 3-5 giorni di terapia con 12.800 U.I. aXa per via endovenosa in infusione lenta.

Dopo le fasi acute, la terapia può essere protratta con 0,5 ml (5.400 U.I. aXa) per via sottocutanea con 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) per via sottocutanea per altri 10-20 giorni.

Se non ci sono controindicazioni, l'iniezione appena possibile una terapia orale anti-coagulante. Non si deve interrompere il trattamento con FLUXUM prima di aver raggiunto l'INR Internazionale Normalizzato Ratio richiesto.

Sindrome post-febbrile, insufficienza venosa cronica

Una iniezione per via sottocutanea di 0,8 ml (8.500 U.I. aXa) di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa) di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) oppure di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) ogni 24 ore, a seconda della gravità.

Il trattamento va protratto per almeno 30 giorni.

Tromboflebite acuta superficiale, varicoflebite:

Una iniezione per via sottocutanea di 0,8 ml (8.500 U.I. aXa) di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa) di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) oppure di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) ogni 24 ore, a seconda della gravità.

Il trattamento va protratto per almeno 20 giorni.

4.3 Controindicazioni: La terapia è contro-indicata per procedure diagnosticative e terapeutiche in quei pazienti che ricevono eparina per motivi diversi dalla profilassi. Generalmente contro-indicata in gravidanza e nell'allattamento (vedere anche 4.6).

Attività positive per l'antitrombopatia con FLUXUM (vedere anche 4.4).

Nelle lesioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi, ad eccezione delle coagulopatie da coagulanti non legate all'eparina.

Lesioni emorragiche o rischio di sanguinamento da lesioni epatiche, renali e polmonari, emorragie e complicanze emorragiche.

Dopo curati i rischi, va accitata la cautela di quelle relative a processi meccanici.

Accidenti cardiovascolari emorragici.

Allergia all'eparina.

Neuropatie e contusioni e lesioni ipertensive a carico grave. Insufficienze circolatorie gravi nel periodo post-operatorio.

Periodo di alta attività periferica del microcircolo.

Controindicazioni relative all'uso associato con il opina, con gli inibitori TNF, con antiaggreganti piastrinici (dipiridamolo, sulfonamici, ecc.).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

FLUXUM non va somministrato per via intramuscolare.

Trattamento con eparina

La trombopatia è una complicazione ben conosciuta delle terapie con eparina e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedenti trombosi (senza da esami). Nel 10 al 20% dei pazienti sottoposti a procedure minime (tra le quali l'angioplastica) con la piastrinica maggiore di 100.000/mm³, che può restare stabile e regredire, anche se la somministrazione di eparina è continuata.

In alcuni casi si può invece determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina) di tipo immunomediata caratterizzata dalla comparsa di anticorpi contro il complesso eparina-trombocitopenia. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombocitopenici con trombocitopenia derivanti dal reversibile aggregazione di piastrine indotte da eparina, la cosiddetta "Sindrome del trombo bianco". Tale processo può portare a gravi complicazioni (emorragie, necrosi cutanee, embolia arteriale e lesioni del sistema circolatorio), embolia sistemica, stroke e a volte morte. Per ciò, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere interrotta, o che per comparsa di piastriniche, anche se il paziente sviluppa una nuova trombocitopenia peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia emocoagulante per le trombosi senza del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento della stessa, andrebbe evitata, dopo sospensione dell'eparina, con un anti-coagulante alternativo. Si rischia in questi casi l'immediata introduzione della terapia emocoagulante (se non sono stati presi i casi di peggioramento delle trombosi).

Quando una trombocitopenia di questo tipo si manifesta, deve essere attentamente monitorata. Se a con la piastrinica scende al di sotto di 100.000/mm³, o se si verificano trombosi ricorrenti, l'eparina a basso peso molecolare deve essere sospesa.

Una volta sospesa l'eparina, il rischio di trombosi prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.

In caso di emergenza di trombosi acuta con esame di coagulazione, l'eparina a basso peso molecolare con un'eparina a basso peso molecolare è una possibile soluzione.

In questi casi è necessario una sorveglianza particolare del numero delle piastrine ed il trattamento potrà essere interrotto, se possibile, in altri casi deve riportare le piastrine del mantenimento della trombocitopenia iniziale anche con eparina a basso peso molecolare (vedi sopra).

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale ad anestesia epidurale o a punture lombari, le siflessi con basso peso molecolare e basso peso molecolare può essere raramente associata con emorragia spinali o epidurali (non possono portare a paralisi di durata protratta o permanente. Il rischio è aumentato dall'uso di cateteri peridurali e permanenti per infusione continua, dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli anti-trombotici non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica e gli anti-coagulanti, da lesioni da punture spinali o peridurali, dalla presenza di un sottostante disturbo delle emostasi, e della età avanzata. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia epidurale, in corso di siflessi con eparina a basso peso molecolare.

Il rischio di emorragia da cateteri spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dalla prima somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche. Due successi non dovrebbero essere somministrati prima che siano trascorsi almeno 2-4 ore dall'ultimo uso di una iniezione del cateteri, ovvero un tempo intermedio con somministrazione del aspirato emorragico durante il periodo di anestesia epidurale o spinale o peridurale. La rimozione di un cateteri epidurale "a permanente" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dall'ultima dose (esami di profilattici) 0-12 ore (casi eseguiti in corso di anestesia).

Quando si deve somministrare eparina a basso peso molecolare prima o dopo di un'anestesia peridurale o spinale si deve prestare estrema attenzione e praticare un'accurata profilattica per i rischi di sanguinamento e disturbi di alterazioni neurologiche come dolore lanterna, deficit sensoriale e motorio, infortunio e disastri degli arti inferiori, e lesioni della funzione sessuale e intestinale. Il paziente immunomediato dovrebbe essere isolato ed indirizzato a questi rischi e monitorati. I pazienti dovrebbero essere isolati ed informati in modo adeguato che l'eparina e metformina (se somministrati) possono causare il succedere di crisi.

Se il cateteri spinale o epidurale o peridurale o spinale deve essere rimossa una certa distanza di tempo dopo il trattamento con eparina da una dose profilattica o di mantenimento, il rischio di sanguinamento è di moderato rischio.

Trattamento da usare con cautela in: In caso di insufficienza epatica, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, anamnesi di un ictus ischemico o di tutte le altre lesioni epatiche e suscettibili di sanguinamento, o di malattie vascolari della colonna vertebrale.

Da usare con precauzione nel periodo post-operatorio a seguito di chirurgia generale o del

Libertà di flusso

nicolo scolare.

La spina a bassa pressione molecolare di un socio per il metodo impiegato nella profilassi nel caso molecolare e nella attività di quest'ultimo. Si raccomanda pertanto di non cadere da un mardo all'altro durante l'intermittenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate

Anticoagulanti orali anti-trombotici (per via generale): Aumento del rischio di emorragie. L'interazione della funzione coagulativa ed aggregazione delle piastrine gastrico-duodenali da sali anti-tilizzazione altre sostanze per un effetto analogo o antitrombotico.

- **SSRI** (per via generale): Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggregazione della mucosa gastro-duodenale da agenti anti-inflamatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istruire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.
- **Ticlopidina**: Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da inibizione).

- **Aspirina**: Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da inibizione).

- **Aspirina**: Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- **Anticoagulanti orali**: Potenzamento dell'azione anticoagulante. Leparina talasi: dosaggio del tasso di protrombina.

Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali si consiglia la sorveglianza clinica;

- **permettendo l'effetto degli anticoagulanti con l'effetto del profetto prima della somministrazione di eparina, nel caso questo sia discontinuo, di preferenza utilizzare un marcatore non sensibile all'eparina.**

- **Anticoagulanti via generale**: Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con i fattori di coagulazione (fragilità vascolare) a dosi elevate e in trattamento con un tempo superiore a 12 settimane.

Le somministrazioni devono essere giustificate; potenziare la sorveglianza clinica.

- **Anticoagulanti orali**: Potenzamento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Adattare la terapia dell'eparina in modo da non superare una singola iniezione per ora e 1,5 volte il valore di riferimento durante l'associazione e dopo la sospensione di entrambi.

In caso di somministrazione contemporanea di acido acetilsalicylico, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ibuprofene e fenacetina si può avere un'inibizione dell'attività del tromboxano.

4.6 Gravidanza e allattamento Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno e embriotossico, tuttavia non vi sono dati conclusivi sul passaggio delle sostanze placentare e sull'estrazione nel latte materno.

Per tanto non essere di escluso il rischio di effetti dannosi a carico del feto e del lattante e scarto di associazione con situazioni di PPM/TARPA, l'uso di FLUXUM in gravidanza è controindicato e da riservare a giudizio del medico al caso di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari L'uso di FLUXUM potrebbe anche per pochi mesi non far mai influenzare la capacità di vigilanza nel senso.

4.8 Effetti indesiderati Manifestazioni emorragiche di vari tipi (cutanei e prevalentemente legate a preesistenti fattori di rischio, quali lesioni organiche con tendenza emorragica, oppure ad effetti laterali emorragici anche 1,3 e 4,5). Rari casi di trombocitopenia, a volte con trombocitopenia e 4,6). Rari casi di necrosi cutanee, generalmente localizzate nel punto di iniezione, osservati sia con le eparine desiccate che con quelle a basso peso molecolare.

Questi fenomeni sono preceduti dalla comparsa di papule o di placche eritematose, infiltrate ed edematose, con o senza sintomatologia. In questi casi è necessario sospendere immediatamente il trattamento.

Errori non molto lievi emettono nel punto di iniezione. Rari manifestazioni di allergia cutanea e generalizzata.

Aumento delle transaminasi

Manifestazioni come stitichezza, rivedi a mal di stomaco e epidurali in associazione con il uso profilattico del fentanyl nel corso di anestesia spinale o epidurale e di punture lombari. Gli euronon hanno causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi spastica o paralisi cerebrale (vedere anche 4.7).

4.9 Sovradosaggio La particolare confezione in cui viene presentato il prodotto rende impossibile il sovradosaggio. Tuttavia, in caso raro di eventi accidentali, possono manifestarsi effetti legati all'attività anticoagulante (sangue non coagulabile, normalmente non prevenibile e/o non curabile).

Questi effetti possono essere neutralizzati mediante la somministrazione di sali di protrombina, sono neutralizzati nel caso raro di protrombina per iniezione di 1 ml di FLUXUM.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche: FLUXUM (Tenecteplase) è un glicosaminoglicano di basso peso molecolare (tra i medi: 4500 Dalton) ottenuto mediante un processo enzimatico e brevettato di fermentazione e purificazione dell'eparina.

Categoria farmacologica: Antitrombotico. Codice ATC: B01AC03.

Meccanismo d'azione: Effetto farmacodinamico:

FLUXUM è un farmaco antitrombotico dotato di azione rapida e prolungata, attivo nell'attività della fibrina e non emorragico.

FLUXUM, diversamente dall'eparina, possiede la proprietà di risulzare l'attività emorragica da quella che riguarda, infatti l'eparina ha l'attività emorragica, misurata da dosaggio del fattore X attivato, e l'attività antitrombotica, rappresentata dai valori di APTT e TCT, risulta sempre nel confronto del fattore X superiore a 1, tale rapporto può essere considerato indice terapeutico di sicurezza.

FLUXUM, a differenza dell'eparina, non esercita attività pro-coagulante fibrinolitica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche: FLUXUM, dopo somministrazione sottocutanea, presenta il pieno assorbimento di massima attività anti-Xa mediamente alla 4ª ora ed una emivita plasmatica di circa 6 ore. L'attività anti-Xa persiste nel plasma circa 20 ore dopo una somministrazione, tali caratteristiche rendono possibile la microsomministrazione giornaliera.

FLUXUM si distribuisce prevalentemente nel sangue, dove esercita il proprio azione, ed è probabilmente soggetto al fenomeno della somministrazione endoteliale via transendoteliale come l'eparina. Ha un metabolismo epatico e renale e viene escreto per via urinaria.

5.3 Dati preclinici di sicurezza: Somministrazioni di campagna sottocutanea in ratto e in cane, ripetute fino a 6 mesi, sono state ben tollerate non è stato evidenziato nessun effetto organo-specifico, e le uniche alterazioni osservate sono legate alle condizioni fisiologiche del prodotto. Studi sulla funzione riproduttiva e sulla fertilità fetale nel coniglio e nel ratto, condotti alle dosi più alte impiegate negli studi clinici, non hanno evidenziato ripercussioni evidenti sul sistema riproduttivo e sulla fertilità fetale. In studi condotti alle dosi più alte impiegate negli studi clinici, non sono state osservate alterazioni evidenti sulla struttura morfologica ed anatomiche degli studi di fertilità per somministrazioni ripetute e di mutagenesi, si esclude che possa avere un potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti: Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Compatibilità: FLUXUM essendo un preparato acido, se somministrato in presenza di uno elettrolita può reagire compatibilmente con tutti le sostanze cationiche. Le sostanze di uso comune compatibili con FLUXUM, per esempio le associazioni di acido citrico per l'acidità, con citratina, 5,7 tamoni di amilo, 3,5 amoni, 3,5 amoni, 3,5 amoni, 3,5 amoni di Ca, 3,5 amoni di calcio, 3,5 amoni di calcio, 3,5 amoni di calcio e tutti gli amoni di calcio.

6.3 Periodo di validità: 3 anni. In caso di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezione integro, non necessariamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

- FLUXUM 3.200 U.I. AXA - FLUXUM 4.250 U.I. AXA - FLUXUM 6.400 U.I. AXA - FLUXUM 8.500 U.I. AXA: non conservare al di sopra di 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

- FLUXUM 4.250 U.I. AXA soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Astuccio di cartone rigato contenente 6 siringhe preimprezionate in vetro neutro in serie in adatte casermetto di polistirolo.

- FLUXUM 6.400 U.I. AXA soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Astuccio di cartone rigato contenente 6 siringhe preimprezionate in vetro neutro in serie in adatte casermetto di polistirolo.

- FLUXUM 8.500 U.I. AXA soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Astuccio di cartone rigato contenente 6 siringhe preimprezionate in vetro neutro in serie in adatte casermetto di polistirolo.

6.6 Istruzioni per l'uso: Vede quarta riportata ai paragrafi precedenti.

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

ALFA FARMACIA S.p.A.

Sede legale: Contrada S. Onofrio, s.n.c. 65020 - ALIANO (Pesaro)

Sede amministrativa: Via Roggeri del'91, n. 401/41 - 80136/9A

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

6 siringhe preimprezionate 3,200 U.I. AXA - N° 026270075

6 siringhe preimprezionate 4,250 U.I. AXA - N° 026270088

6 siringhe preimprezionate 6,400 U.I. AXA - N° 026270090

6 siringhe preimprezionate 8,500 U.I. AXA - N° 026270092

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

16/01/98 - 16/01/03

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Ottobre 2006

Medicinale soggetto a prescrizione medica

5 siringhe preimprezionate 3,200 U.I. Prezzo € 13,56 Classe 4 siringhe

5 siringhe preimprezionate 4,250 U.I. Prezzo € 21,78 Classe 4 siringhe

5 siringhe preimprezionate 6,400 U.I. Prezzo € 32,94 Classe 4 siringhe

5 siringhe preimprezionate 8,500 U.I. Prezzo € 44,24 Classe 4 siringhe

MuscoRil[®]

M03BX05

tiocolchicoside

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE MuscoRil 4 mg capsule rigide. MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** MuscoRil 4 mg capsule rigide. Ogni capsula contiene: Principio attivo: tiocolchicoside 4 mg. MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare. Ogni fiala contiene: Principio attivo: tiocolchicoside 4 mg. **Per gli eccipienti vedere 6.1** **3. FORMA FARMACEUTICA** Capsule rigide. Soluzione iniettabile per uso intramuscolare. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Ectri spastici di emiparesi, malattia di Parkinson e parkinsonismo da medicinali, con particolare riguardo alla sindrome neurolettica. Lombosciatalgie acute e croniche, nevralgie cervico-brachiali, torcicolli cronici, sindromi da orose

post-traumatiche e post-operatorie. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Per via orale: 2 capsule dopo i pasti principali o secondo prescrizione medica. Per via intramuscolare: 2 fiale nelle 24 ore o secondo prescrizione medica. **4.3 Controindicazioni** Paralisi flaccida, ipotonie muscolari. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento (vedere 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego** Non si consiglia l'uso di tiocolchicoside nei bambini. La posologia va opportunamente ridotta in caso di comparsa di diarrea a seguito di somministrazione orale. Le capsule contengono lattosio: non sono quindi adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** Nessuna nota. **4.6 Gravidanza e allattamento** Studi condotti nell'animale hanno evidenziato effetti tossici a livello riproduttivo (vedere 5.3). Nell'uomo non esistono dati relativi all'uso di tiocolchicoside durante la gravidanza. Pertanto non sono noti i rischi potenziali a livello di embrione e feto. In relazione a ciò tiocolchicoside non deve essere impiegato durante la gravidanza (vedere 4.3). Poiché il farmaco passa nel latte materno, l'impiego durante l'allattamento è controindicato. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono disponibili dati su tali effetti. Sebbene la comparsa di sonnolenza sia da considerarsi una evenienza molto rara, è comunque necessario tenere conto di questa possibilità, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Rari casi di disturbi gastrointestinali quali diarrea, gastralgia, nausea, vomito e piroci, dopo somministrazione orale. Rari casi di malessere, talora associati o meno ad ipotensione e/o a perdita di coscienza, in seguito a somministrazione per via intramuscolare. Casi molto rari di reazioni anafilattiche, quali ipertensione o shock anafilattico, dopo somministrazione intramuscolare. Rari casi di agitazione o obnubilamento passeggero dopo somministrazione parenterale. Rari casi di reazioni cutanee allergiche, angioedema incluso. La possibile insorgenza di sonnolenza è molto rara (vedere 4.7). **4.9 Sovradosaggio** Non sono noti o sono stati riportati in letteratura casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio si raccomandano comunque una attenta sorveglianza medica e la messa in atto di misure sintomatiche (vedere 5.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacodinamica: miorelassanti, ad azione centrale. Codice ATC: M03BX05. Tiocolchicoside è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, dotato di attività farmacologica miorelassante. In vitro tiocolchicoside si lega unicamente ai recettori gabaergici e glicinergici stricnina-sensibili. Dal momento che tiocolchicoside agisce quale antagonista dei recettori gabaergici, il suo effetto miorelassante potrebbe esercitarsi a livello supraspinale, attraverso un meccanismo di regolazione complesso, anche se il meccanismo d'azione glicinergico non può essere escluso. La caratteristica dell'interazione con i recettori gabaergici sono qualitativamente e quantitativamente concise tra il tiocolchicoside e il suo metabolita principale in circolo, il derivato glucuronidato (vedere 5.2). In vivo le proprietà miorelassanti del tiocolchicoside e del suo metabolita principale sono state dimostrate in vari modelli predittivi nel ratto e nel coniglio. La mancanza di effetto miorelassante del tiocolchicoside nel ratto spinalizzato suggerisce una attività predominante supraspinale. Inoltre studi elettrofisiologici hanno dimostrato che il tiocolchicoside e il suo metabolita principale sono privi di qualsiasi effetto sedativo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Tiocolchicoside viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale: i suoi metaboliti sono tre. Le due forme circolanti principali sono tiocolchicoside aglibone e il derivato glucuronidato che è attivo. Il derivato attivo glucuronidato si ritrova anche dopo somministrazione intramuscolare. Nell'uomo il legame sieroproteico del tiocolchicoside è basso (13%) e non dipende dalla concentrazione terapeutica del tiocolchicoside, l'albumina sierica è soprattutto coinvolta nel legame sieroproteico. Dopo somministrazione orale nel volontario sano non viene ritrovato il tiocolchicoside come tale, il metabolita attivo glucuronidato compare rapidamente nel plasma con un T_{max} medio di 1 ora, e viene eliminato con una apparente emivita media finale di circa 7 ore. Dopo somministrazione di una singola dose orale di 8 mg di tiocolchicoside l'area media sotto la curva (AUC) del metabolita attivo glucuronidato, che rispecchia l'esposizione alle forme attive, è di circa 126 ng·h/ml. Dopo somministrazione orale di tiocolchicoside C_{75} radioattivo il 79% della dose si ritrova nelle feci e il 20% nelle urine. Dopo somministrazione intramuscolare singola nel volontario sano sono presenti sia il tiocolchicoside che il metabolita attivo glucuronidato. Il picco dei livelli plasmatici si raggiunge circa mezz'ora dopo per il tiocolchicoside e 4 ore dopo per il suo metabolita attivo glucuronidato, l'apparente emivita finale media di eliminazione è rispettivamente 1,5-1,9 ore e 9 ore. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di tiocolchicoside, l'area media sotto la curva (AUC) di tiocolchicoside e del suo metabolita glucuronidato, che rispecchia l'esposizione alle forme attive, è di circa 500 ng·h/ml. L'apparente volume di distribuzione e il clearance sistemico del tiocolchicoside sono di circa 43 l e 19 l/h rispettivamente. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Il profilo di sicurezza del tiocolchicoside è stato valutato in vitro e in vivo, dopo somministrazione intramuscolare e orale. Dopo somministrazione orale per 6 mesi nel ratto (2 mg/Kg/die) e nella scimmia (2,5 mg/Kg/die) la tollerabilità del tiocolchicoside è risultata buona. Ugualmente buona è stata la tollerabilità nella scimmia dopo somministrazione intramuscolare per 4 settimane di dosi di 0,5 mg/Kg/die. A dosi più elevate il tiocolchicoside, somministrato per via orale in acuto, in animali roditori e non roditori provoca diarrea e convulsioni. Dopo somministrazioni ripetute per via orale, tiocolchicoside provoca disturbi gastro-enterici (enteriti, emesi) ed emesi dopo somministrazioni intramuscolari. Nessun effetto sulla fertilità. Sono stati invece dimostrati effetti teratogeni e tossicità perinatale. Nessun effetto teratogeno è stato evidenziato alle dosi di 3 mg/Kg/die. Alle dosi terapeutiche tiocolchicoside è privo di potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE **6.1 Elenco degli eccipienti** MuscoRil 4 mg capsule rigide: lattosio, amido, magnesio stearato, gelatina (eccipiente dell'involucro). MuscoRil 4 mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: sodio cloruro, acido cloridrico, 1M q.b. a pH=6,0, acqua p.p.i. q.b. a 2 ml. **6.2 Incompatibilità** Nessuna nota. È possibile l'associazione estemporanea in siringa di MuscoRil fiale con specialità per somministrazione parenterale e contenenti: tenoxicam, proxicam, ketoprofene, ketorolac trometamolo, diclofenac sodico, acclisalicilato di lisina, betametazone disodico fosfato, cianocobalamina (vitamina B12) e complessi vitaminici B1, B6 e B12. **6.3 Periodo di Validità** MuscoRil 4 mg capsule rigide: 5 anni; MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna. **6.5 Natura e contenuto del contenitore e prezzo** MuscoRil 4 mg capsule rigide: 20 capsule - Prezzo € 9,40. MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 6 fiale da 2 ml - Prezzo € 10,35. Classe di rimborsabilità: C. **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione** Non pertinente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** sanofi-aventis S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** MuscoRil 4 mg capsule rigide: AIC n. 015696020. MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: AIC n. 016896018. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Rinnovo: 01.06.2005. **10. TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 309/90** Non soggetto. **11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO RR** - Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica. **12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Ottobre 2006.

