

# **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOLINDOL 150 mg gélules  
TOLINDOL 300 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

La substance active est la proglumétacine. Elle est présente sous forme de dimaléate de proglumétacine à raison de 150 mg par gélule (ce qui correspond à 117,6 mg de proglumétacine par gélule) et de 300 mg par comprimé (ce qui correspond à 235,2 mg de proglumétacine par comprimé).

La proglumétacine est une prodrogue qui est métabolisée en indométacine et proglumide.  
Une gélule de Tolindol 150 mg libère 63,6 mg d'indométacine et 59,4 mg de proglumide, tandis qu'un comprimé de Tolindol 300 mg libère 127,1 mg d'indométacine et 118,8 mg de proglumide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

TOLINDOL 150 mg gélules : gélule bicolore (tête orange - corps crème).  
TOLINDOL 300 mg comprimés : comprimé rond de couleur blanche.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique :

- des affections inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur : arthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, traitement de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.
- des affections inflammatoires abarticulaires et séquelles post-traumatiques.

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La posologie usuelle est biquotidienne, à raison soit d'une (ou deux) gélule(s) de Tolindol 150 le matin et deux gélules de Tolindol 150 le soir ; soit d'un comprimé de Tolindol 300 le matin et d'un comprimé de Tolindol 300 le soir.

On peut toutefois prévoir trois prises quotidiennes, à raison d'une gélule de Tolindol 150, le matin, le midi et le soir.

Des doses plus faibles peuvent être suffisantes lors de l'utilisation de Tolindol en tant qu'analgésique seul.

On utilisera la posologie la plus faible possible et on évitera les traitements prolongés après disparition ou atténuation des symptômes inflammatoires ou douloureux.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Les gélules et les comprimés de Tolindol doivent être pris au cours des repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

#### Administration chez l'enfant

Ne pas administrer Tolindol chez l'enfant de moins de 14 ans.

#### Administration chez les patients âgés

Chez les patients âgés, la dose sera déterminée avec précaution. Si nécessaire, on utilisera des doses inférieures à celles recommandées ci-dessus. On ne dépassera pas la dose de 150 mg par prise.

#### Administration en cas de diminution de la fonction rénale

Etant donné que l'indométacine est éliminée principalement par les reins, les patients ayant une fonction rénale réduite seront surveillés avec attention et une posologie moins élevée leur sera prescrite afin d'éviter toute accumulation excessive (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale grave, l'administration de Tolindol est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Les gélules et les comprimés doivent être avalés entiers, de préférence au cours des repas.

### **4.3. Contre-indications**

- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de rhinite allergique liés à une hypersensibilité à la proglumétacine, l'indométacine, l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS.
- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Angio-oedème.
- Ulcère/hémorragie peptiques évolutifs ou récurrent (deux épisodes ou plus d'ulcère ou d'hémorragie prouvés).
- Antécédent de saignements ou de perforation gastro-intestinaux liés à la prise antérieure d'AINS.
- Troubles hémorragiques antérieurs ou actuels, troubles graves de la coagulation, anomalies de l'hématopoïèse ou dyscrasie sanguine grave (par ex. anémie, thrombopénie, leucopénie).
- Insuffisance rénale grave.
- Insuffisance hépatique grave.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6. Fécondité, grossesse et lactation).
- Infertilité féminine.
- Enfants de moins de 14 ans.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Tolindol sera administré avec plus de précautions chez les personnes âgées, car l'apparition éventuelle d'effets indésirables peut augmenter avec l'âge.

#### *- Au niveau gastro-intestinal :*

L'utilisation concomitante de Tolindol et d'un autre AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, doit être évitée.

Les effets indésirables peuvent être minimisés par l'utilisation de la plus petite dose efficace pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes.

Patients âgés : les patients âgés présentent une fréquence plus élevée d'effets indésirables aux AINS, en particulier les saignements gastro-intestinaux et les perforations qui peuvent être fatals (voir section 4.2).

Les saignements gastro-intestinaux, ulcérations et perforations, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes annonciateurs ou antécédent d'effet gastro-intestinal grave.

Le risque de saignement gastro-intestinal, d'ulcération et de perforation augmente avec les doses d'AINS, chez les patients avec un antécédent d'ulcère, particulièrement d'ulcère compliqué d'hémorragie ou de perforation (voir section 4.3), et chez les patients âgés. Ces patients doivent débiter le traitement à la dose la plus faible disponible. La combinaison avec un traitement protecteur (par ex. misoprolol ou inhibiteurs de la pompe à proton) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients traités concomitamment par des doses faibles d'aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous section 4.5).

Les patients avec des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout les patients âgés, doivent rapporter tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier, tout saignement gastro-intestinal), particulièrement au début du traitement.

La prudence doit être conseillée aux patients recevant des traitements concomitants qui pourraient augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'aspirine.

Quand un saignement gastro-intestinal ou une ulcération survient chez un patient traité par Tolindol, le traitement doit être interrompu.

Les AINS doivent être donnés avec précaution aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcérate, maladie de Crohn) car une exacerbation peut être observée (voir section 4.8).

- Au niveau du système nerveux central :

Des céphalées parfois accompagnées de vertiges ou d'étourdissements peuvent survenir comme avec l'indométacine généralement en début de traitement. Bien que la sévérité de ces symptômes nécessite rarement l'interruption du traitement, il convient d'arrêter l'administration si les céphalées persistent malgré une réduction de la posologie.

Tolindol sera utilisé avec prudence chez les patients présentant des perturbations psychiques, du parkinsonisme ou de l'épilepsie car dans certains cas, l'indométacine a tendance à aggraver ces pathologies.

- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour la proglumétacine.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique, et/ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par proglumétacine qu'après un examen attentif. Une

attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

- Infections :

Comme les autres AINS, Tolindol peut masquer les signes et symptômes qui accompagnent habituellement les infections. Il faut toujours en avoir conscience afin de ne pas retarder l'instauration du traitement approprié de l'infection. Tolindol sera utilisé avec précaution chez les patients ayant une infection contrôlée.

- Au niveau oculaire :

Des cas de dépôt cornéens et d'anomalies de la rétine ont été décrits lors d'un traitement prolongé par indométacine chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Par conséquent, une vision trouble peut être un symptôme significatif et justifie un examen ophtalmologique approfondi. Les anomalies oculaires décrites pouvant être asymptomatiques, il est souhaitable de faire des examens ophtalmologiques à intervalles réguliers chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde sous traitement prolongé.

- Agrégation plaquettaire :

Comme les autres AINS, l'indométacine peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Cet effet est de plus courte durée que celui observé avec l'acide acétylsalicylique et disparaît habituellement dans les 24 heures qui suivent l'arrêt du traitement. On a montré que l'indométacine peut allonger le temps de saignement (toutefois dans les limites normales) chez des sujets normaux. Cet effet pouvant être augmenté en cas de troubles de l'hémostase, Tolindol sera utilisé avec précaution en cas de troubles modérés de la coagulation ou d'un traitement aux anticoagulants oraux. En cas de troubles graves de la coagulation, l'administration de Tolindol est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

- Fonction rénale :

Chez les patients qui présentent une réduction du flux sanguin rénal et chez qui les prostaglandines jouent un rôle majeur dans le maintien de la perfusion rénale, l'administration d'un AINS peut provoquer une décompensation de la fonction rénale. Le risque sera surtout marqué chez les patients présentant une altération préalable de la fonction rénale, une atteinte de la fonction hépatique, un diabète sucré, les patients âgés, les patients ayant une diminution du volume extracellulaire, une décompensation cardiaque, une septicémie ou qui reçoivent simultanément un autre médicament néphrotoxique.

Un AINS sera toujours administré avec prudence et la fonction rénale sera particulièrement surveillée chez les patients dont la fonction rénale est déjà limitée. L'arrêt de l'AINS entraîne habituellement un retour à la fonction rénale existant avant le traitement.

On a observé sous AINS des augmentations du taux sérique de potassium pouvant aller jusqu'à l'hyperkaliémie, même chez certains patients ne présentant pas d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la fonction rénale était normale, on a attribué cet effet à un état d'hyporéninémie-hypoaldostéronisme (voir 4.5. Interactions).

Etant donné que l'indométacine est éliminée principalement par les reins, les patients ayant une fonction rénale réduite seront surveillés avec attention et une posologie moins élevée leur sera prescrite afin d'éviter toute accumulation excessive.

- Au niveau cutané

De rares cas de réactions cutanées graves, telles qu'une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés avec les AINS, surtout en début de traitement. Le traitement par Tolindol doit être interrompu dès les premiers signes de rash cutané, de lésion muqueuse ou d'hypersensibilité.

- Tests de laboratoire :

Comme avec les autres AINS, des élévations des valeurs des tests hépatiques, jusqu'à la limite normale supérieure, peuvent survenir. Des élévations significatives (3 fois la limite supérieure normale) des

transaminases SGOT ou SGPT ont été notées au cours d'études cliniques contrôlées chez un faible pourcentage (< 1 %) des patients recevant des AINS.

Les patients présentant des symptômes qui suggèrent un trouble fonctionnel hépatique ou des valeurs anormales d'un test hépatique, seront suivis en vue de surveiller la survenue éventuelle de troubles plus sévères suite au traitement par Tolindol. On arrêtera le traitement si les anomalies des tests hépatiques persistent ou s'aggravent, s'il apparaît des symptômes suggérant une pathologie hépatique ou en cas de manifestations systémiques telles qu'éosinophilie, rash, etc.

Des résultats faussement négatifs dans le test de suppression à la dexaméthasone chez des patients traités par de l'indométacine ont été rapportés. Dès lors, les résultats de ce test doivent être interprétés avec prudence chez ces patients.

- Autres

Une attention particulière sera également portée aux patients souffrant d'asthme bronchique ou de lupus érythémateux car une exacerbation des symptômes peut survenir avec l'indométacine.

La proglumétacine peut diminuer la fertilité féminine. Il est donc recommandé aux femmes qui tentent de concevoir de ne pas utiliser Tolindol.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

- AINS :

Il faut éviter l'association de plusieurs AINS (y compris les pyrazolés et les salicylés) car de telles associations sont susceptibles de modifier la biodisponibilité d'un des AINS et donc pourraient en diminuer les effets ; de plus elles peuvent augmenter les risques d'effets indésirables.

- Anticoagulants :

Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir section 4.4).

- Corticostéroïdes :

L'administration concomitante d'AINS et de corticostéroïdes augmente le risque d'ulcère ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir section 4.4).

- Agents antiplaquettaires :

L'administration concomitante d'AINS et d'agents antiplaquettaires augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'administration concomitante d'AINS et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Méthotrexate :

La prudence s'impose lorsque Tolindol est administré simultanément avec du méthotrexate. L'indométacine diminue la sécrétion tubulaire de méthotrexate et potentialise sa toxicité.

- Ciclosporine :

L'administration d'AINS concomitamment avec de la ciclosporine augmente la toxicité de celle-ci. Il faut utiliser avec prudence les AINS chez les patients recevant de la ciclosporine et surveiller leur fonction rénale.

- Lithium :

Il existe un risque d'augmentation de la lithiémie lors de l'usage concomitant de certains AINS. L'adjonction d'un AINS au traitement par le lithium exige la surveillance des signes d'intoxication et un contrôle régulier de la lithiémie.

- Diurétiques :

Dans certains cas l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques de l'anse, des diurétiques épargnant le potassium et des thiazides peut être diminué par l'administration d'indométacine. L'association à un diurétique implique donc une surveillance attentive de la diurèse.

L'indométacine diminue l'activité rénine plasmatique basale ainsi que l'élévation de l'activité rénine plasmatique induite par le furosémide ou par une déplétion sodée ou volémique. Il faut en tenir compte lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique chez l'hypertendu. Une insuffisance rénale aiguë réversible a été décrite lors de l'association de l'indométacine avec du triamtérène chez des volontaires sains. Tolindol ne sera donc pas associé au triamtérène.

L'indométacine comme les diurétiques d'épargne potassique peut provoquer une élévation de la kaliémie. L'administration simultanée de Tolindol et d'un diurétique d'épargne potassique ou de potassium implique donc une surveillance de la kaliémie.

- Antihypertenseurs :

Une diminution de l'action de certains agents antihypertenseurs a été décrite en cas de prise concomitante d'indométacine. Il faut donc être prudent et surveiller attentivement la tension lorsque l'on ajoute du Tolindol au régime d'un patient prenant l'un des antihypertenseurs suivants : alpha-bloquant, bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, hydralazine, dérivé de type sartan.

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II :

Chez les patients souffrant d'une diminution de la fonction rénale, l'association de Tolindol et de l'un de ces produits peut entraîner une diminution supplémentaire de la fonction rénale et pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë.

- Digoxine :

L'indométacine prolonge le temps de demi-vie et augmente la concentration de la digoxine. La digoxinémie doit être contrôlée en cas d'association de Tolindol avec la digoxine.

- Tiludronate :

L'indométacine peut augmenter la biodisponibilité du tiludronate. Un intervalle de deux heures entre la prise des deux médicaments doit être observé.

- Halopéridol :

L'administration concomitante d'indométacine et d'halopéridol augmente le risque de somnolence.

- Benzodiazépines :

L'administration concomitante d'indométacine et de benzodiazépines augmente le risque de vertiges.

- Diflunisal :

Le diflunisal peut augmenter les taux plasmatiques d'indométacine.

- Phénytoïne :

Les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de phénytoïne.

- Ciprofloxacine :

L'administration concomitante d'indométacine et de ciprofloxacine peut augmenter le risque de stimulation du système nerveux central (convulsions).

#### **4.6. Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Fertilité

L'utilisation de Tolindol peut diminuer la fertilité féminine et est donc contre-indiquée chez les femmes qui tentent de procréer.

### Grossesse

L'indométacine est susceptible d'avoir des effets néfastes graves sur la grossesse ou sur le foetus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Tolindol est donc contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3. Contre-indications).

Des études épidémiologiques indiquent une augmentation du risque d'avortement, de malformations cardiaques et de gastroschisie après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Les AINS peuvent également retarder l'accouchement et prolonger le travail. Le risque d'hémorragie après l'accouchement pourrait être accru. L'indométacine passe la barrière placentaire et les concentrations mesurées dans le sang du cordon sont comparables aux concentrations maternelles. Au cours du dernier trimestre de la grossesse, l'administration d'un AINS peut être responsable chez le foetus d'une fermeture in utero du canal artériel, de dysfonctions plaquettaires avec saignements, de dysfonctions rénales ou insuffisances rénales avec oligohydramnios, de saignements gastro-intestinaux ou perforations et de modifications dégénératives du myocarde. La fermeture in utero du canal artériel pourrait être aussi à l'origine d'une hypertension pulmonaire primitive chez le nouveau-né. Au cours du premier trimestre ont été associées à la prise d'indométacine à la fois des anomalies congénitales et des naissances normales.

### Allaitement

L'indométacine étant excrétée dans le lait maternel, l'usage de Tolindol n'est pas recommandé chez la femme qui allaite.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En cas de somnolence, de vertiges ou d'autres manifestations neurologiques, la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines devront être évitées.

## **4.8. Effets indésirables**

Des effets indésirables surviennent en moyenne chez 10 à 15 % des patients traités par proglumétacine. Ils sont principalement d'origine gastro-intestinale.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10); fréquent (>1/100 et < 1/10); peu fréquent (<1/100 et > 1/1000) ; rare (< 1/1000 et > 1/10000) ; très rare (< 1/10000) ; fréquence inconnue.

<b>Système d'organe</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Rares</b>	<b>Très rares</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
Affections cardiaques				Palpitations.	Arythmies	Insuffisance cardiaque. Infarctus myocardique.
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique. Agranulocytose. Neutropénie. Leucopénie. Thrombopénie.	Anémie aplastique.	
Affections du système nerveux		Céphalées.		Somnolence.	Convulsions. Paresthésies.	
Affections oculaires					Diplopie. Douleur orbitaire. Vision trouble.	
Affections de l'oreille et du		Vertiges.		Acouphènes.	Perte auditive.	

labyrinthe						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Dyspnée. Asthme. Epistaxis.	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée. Vomissement. Nausée. Douleur abdominale. Dyspepsie. Constipation. Flatulence.		Pancréatite. Gastrite. Ulcère peptique. Stomatite.	Perforation gastrointestinale. Hémorragie gastrointestinale. Hématémèse.		Maladie de Crohn. Colite ulcération. Méléna.
Affections du rein et des voies urinaires					Glycosurie. Protéinurie. Néphrite interstitielle aiguë. Hématurie.	Insuffisance rénale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash.		Réaction de photosensibilité. Prurit.	Nécrolyse épidermique toxique. Syndrome de Stevens-Johnson. Angioedème. Purpura. Pétéchies.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Anorexie.	Hyperglycémie. Hyperkaliémie.	
Affections vasculaires				Thromboembolie. Hypertension.	Choc.	Accident cérébro-vasculaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème.			Douleur thoracique.	
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique.	
Affections hépatobiliaires					Hépatite. Ictère. Fonction hépatique anormale.	
Affection des organes de reproduction et du sein					Hémorragie vaginale.	
Affections psychiatriques				Confusion.		Hallucinations. Dépression.

Système gastro-intestinal : les effets indésirables les plus fréquents sont de type gastro-intestinal. Ulcères peptiques, perforation ou saignement gastro-intestinal, parfois fatals, particulièrement chez les patients âgés, peuvent survenir (voir section 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcération, exacerbation de colite et de maladie de Crohn (voir section 4.4) ont été rapportés après l'administration d'AINS. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

Système vasculaire : des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf. section 4.4).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.



#### **4.9. Surdosage**

Comme pour les autres AINS, les symptômes de surdosage les plus probables sont de nature gastro-intestinale : nausée, vomissements, diarrhée, douleurs épigastriques, crampes abdominales, perte de sang dans les selles. Des manifestations neurologiques pourront aussi être observées : céphalées intenses, étourdissements, confusion mentale, désorientation ou léthargie. Paresthésies, sensation d'engourdissement, convulsions ont aussi été signalées avec l'indométacine.

En cas de surdosage, il faut hospitaliser le patient. Il est recommandé d'évacuer le produit ingéré par induction de vomissements ou par lavage gastrique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement sera symptomatique.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Produit anti-inflammatoire et anti-rhumastimal non stéroïdien.

Code ATC : M01AB14.

La proglumétacine, principe actif de Tolindol 150 gélules et de Tolindol 300 comprimés, est un antiinflammatoire non stéroïdien (AINS) de synthèse doté d'une activité antiinflammatoire et analgésique. Elle agit par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La proglumétacine est une pro-drogue dont les deux métabolites actifs sont l'indométacine et le proglumide.

##### Absorption

Après absorption orale, la proglumétacine est rapidement métabolisée et n'est pas retrouvée sous forme inchangée dans le plasma. La concentration plasmatique maximale des métabolites actifs (indométacine et proglumide) s'observe entre 2 et 4 heures après la prise.

Après une prise unique de Tolindol, la biodisponibilité de l'indométacine est de 60 % par rapport à une forme galénique usuelle (gélule) d'indométacine. Suite à une certaine accumulation, elle est de 80 % après prises répétées.

##### Distribution

Le steady-state des deux métabolites actifs (indométacine et proglumide) est atteint après trois administrations d'une gélule à 150 mg toutes les 6 heures ou quatre administrations d'un comprimé à 300 mg toutes les 12 heures.

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de 90 à 95 % environ pour l'indométacine et est inférieur à 50 % pour le proglumide.

##### Biotransformation

Après absorption orale, la proglumétacine est entièrement métabolisée. Les deux principaux métabolites actifs sont l'indométacine et le proglumide.

##### Elimination

Après administration de proglumétacine marquée, la concentration plasmatique diminue de façon biexponentielle avec un  $t_{1/2\alpha}$  de 0,6 heures et un  $t_{1/2\beta}$  d'environ 11 heures. Vingt à trente pourcent de la radioactivité est excrétée par voie urinaire et 50 à 70 % par voie fécale.

Les métabolites actifs disparaissent du plasma entre 12 et 24 heures après la prise.  
Un comprimé de Tolindol 300 est bioéquivalent à deux gélules de Tolindol 150.

### **5.3. Données de sécurité précliniques**

Données non fournies.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

TOLINDOL 150 mg gélules : (1) contenu de la gélule : lactose  
stéarate de magnésium  
talc  
(2) gélule vide : gélatine  
dioxyde de titane (E171)  
colorant érythrosine (E127)  
colorant indigotine (E132)  
oxyde de fer jaune (E172)  
oxyde de fer rouge (E172).

TOLINDOL 300 mg comprimés : cellulose  
carboxyméthylcellulose sodique  
stéarate de magnésium  
talc  
dioxyde de silice colloïdal  
polyéthylène glycol 4000  
dioxyde de titane (E171)  
eudragit E.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

TOLINDOL 150 mg gélules :  
Boîtes de 10 et 60 gélules, en plaquettes thermoformées Aluminium/PVC de 10 gélules.  
TOLINDOL 300 mg comprimés :  
Boîtes de 30 et 60 comprimés, en plaquettes thermoformées Aluminium/PVC de 10 comprimés.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigence particulière.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

THERABEL PHARMA S.A.  
Rue Egide Van Ophem 108  
1180 Bruxelles  
BELGIQUE

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

TOLINDOL 150 mg gélules : BE143552.  
TOLINDOL 300 mg comprimés : BE199105.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

TOLINDOL 150 mg gélules :	date de première autorisation : 05.07.1988. date de renouvellement de l'autorisation : 19.04.2004.
TOLINDOL 300 mg comprimés :	date de première autorisation : 23.12.1998. date de renouvellement de l'autorisation : 19.04.2004.

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

XX/XXXX

**Date de la dernière approbation du RCP : 09/2014**