

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLOGOFENAC 100 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Principio attivo:* diclofenac sodico 100 mg

Eccipiente con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Malattie reumatiche infiammatorie e degenerative quali:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismi non articolari

Stati dolorosi da flogosi di origine non reumatica o a seguito di un trauma.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

#### 4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100-150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75-100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni.

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50-150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50-100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno.

Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni.

Le capsule vanno deglutite intere con un po' di liquido.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Nel trattamento di pazienti anziani il dosaggio deve essere attentamente stabilito dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione della dose sopraindicata.

FLOGOFENAC non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 14 anni.

L'uso negli adolescenti non è raccomandato.

### 4.3 CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).
- Come altri infiammatori non steroidei (FANS), diclofenac è anche controindicato in pazienti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- In corso di terapia diuretica intensiva
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi del sangue

FLOGOFENAC non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 14 anni.

### 4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

#### **Informazioni generali**

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

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, incluso gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare, nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al diclofenac. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

Come altri FANS, Flogofenac può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Flogofenac contengono saccarosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

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

La somministrazione di Flogofenac dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'uso di Flogofenac è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

A causa dell'importanza delle prostaglandine per il mantenimento del flusso ematico renale, è richiesta particolare cautela o si impone l'esclusione dall'uso del diclofenac in caso di ipoperfusione renale, insufficienza cardiaca o renale, ipertensione arteriosa, fenomeni tromboembolici all'anamnesi, in pazienti in trattamento con diuretici e in quelli reduci da interventi chirurgici maggiori, nonché in pazienti in età avanzata.

In caso di trattamento prolungato con diclofenac, come con altri antiinfiammatori non steroidei, sono indicati come misura precauzionale controlli della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale.

Nel trattamento dei pazienti anziani o sotto peso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace.

### **Effetti gastrointestinali**

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale manifesto od occulto (feci scure) o ulcerazione, il trattamento con diclofenac deve essere interrotto e deve essere consultato il medico.

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere Flogofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali.

Per ridurre il rischio di tossicità GI in pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione, e negli anziani il trattamento dovrebbe essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace.

L'uso concomitante di agenti protettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono l'uso concomitante di medicinali contenenti basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI). E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti, agenti antiaggreganti o inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 4.5).

Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza medica e cautela poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

### **Effetti epatici**

In caso di prescrizione di Flogofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica in, in quanto la loro condizione può essere esacerbata.

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono essere aumentati i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica. Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con Flogofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di Flogofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

### **Effetti renali**

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, in pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra Flogofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

### **Effetti cutanei**

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Flogofenac deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I) poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac specialmente ad alti dosaggi (150 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati).

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione.

Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

### **Effetti ematologici**

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono raccomandati controlli della crasi ematica.

Come altri FANS, Flogofenac può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica. Pazienti con difetti di emostasi devono essere attentamente monitorati.

### **Asma preesistente**

In pazienti con asma, rinite allergica stagionale, rigonfiamento della mucosa nasale (p. es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

## **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE**

Le seguenti interazioni comprendono quelle osservate con diclofenac compresse gastroresistenti e/o altre forme farmaceutiche di diclofenac.

**Litio:** se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di litio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

**Digossina:** se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di digossina. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

**Diuretici ed agenti antipertensivi:** come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. Quindi, la associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4)

**Altri FANS e corticosteroidi:** l'uso concomitante di diclofenac e di altri antinfiammatori non steroidei sistemici o corticosteroidi può aumentare l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

**Anticoagulanti e agenti antiplastrinici:** si raccomanda cautela, poiché la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Sebbene le indagini cliniche non sembrino indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitantemente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti.

Come altri FANS il diclofenac ad alte dosi può temporaneamente inibire l'aggregazione piastrinica.

**Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

**Antidiabetici:** gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può essere somministrato insieme ad antidiabetici orali senza che ne influenzi l'effetto clinico. Tuttavia, sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

**Metotrexato:** Diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexato aumentandone i livelli. E' raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexato poiché le concentrazioni ematiche di metotrexato e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

**Ciclosporina:** per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

**Antibatterici chinolonici:** sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

**Fenitoina:** Quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

**Colestipolo e colestiramina:** Questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

**Potenti inibitori del CYP2C9:** Si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come sulfonpirazone e voriconazolo); ciò potrebbe portare ad un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac, dovuti all'inibizione del metabolismo dello stesso.

## 4.6 FERTILITA', GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di diclofenac potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile. In seguito all'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con diclofenac deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Allattamento:**

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Pertanto, Flogofenac non deve essere somministrato durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### **Fertilità**

Come per altri FANS, l'uso di diclofenac può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità.

### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E DI USARE MACCHINARI**

I pazienti nei quali si fossero verificati disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non note: non possono essere stimate dai dati disponibili.

I seguenti effetti indesiderati includono quelli riportati con l'uso a breve o a lungo termine.

**Tabella 1**

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock).
Molto raro	edema angioneurotico (incluso edema facciale).
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto raro	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	cefalea, capogiri
Raro	sonnolenza
Molto raro	parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Molto raro	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune	vertigini
Molto raro	tinnito, peggioramento dell'udito.
<b>Patologie cardiache</b>	
Molto raro	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Non nota	Sindrome di Kounis
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro	ipertensione, vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite



<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, vomito diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento) o perforazione.
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
Non nota	Colite ischemica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento delle transaminasi.
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici.
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash.
Raro	Orticaria.
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrosica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Raro	Edema

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac,

soprattutto ad alte dosi (150mg/di) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Segnalazione delle reazioni avverse sospette.*

*La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo*

*<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>*

## 4.9 SOVRADOSAGGIO

### **Sintomi**

Nel caso il paziente abbia assunto una dose eccessiva del farmaco, occorre consultare immediatamente il medico. Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

### **Misure terapeutiche**

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da FANS, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico. In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare i FANS, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

Dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente tossico si può considerare l'utilizzo di carbone attivo, mentre dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita si può considerare uno svuotamento gastrico (p. es. vomito, lavanda gastrica).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01AB05

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

- **Analgesia:** allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75-150 mg), acido acetilsalicilico (3-5 g).
- **Flogosi:** si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì. Il meccanismo d'azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine e, in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

## 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Assorbimento per os: completo

Picco dei livelli serici: entro due ore

Legame proteico: 99,7% (albumine)

Metabolismo: epatico, 40% biotrasformato nel primo passaggio epatico

Eliminazione: 2/3 renale, 1/3 biliare (metaboliti glicuroconiugati)

Dopo circa 20 minuti dall'iniezione intramuscolare di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica, 2,5 µg/ml (8 µmoli/l).

La concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione i.m., è circa due volte più estesa rispetto ad una stessa dose somministrata per via orale o rettale in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, subisce l'effetto di primo passaggio.

Il profilo farmacocinetico rimane immutato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2-4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il  $t_{1/2}$  apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.

Tuttavia, dopo solo 4 o 6 ore le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nei fluidi sinoviali che nel plasma e rimangono più alte fino a 12 ore.

La biotrasformazione del diclofenac sodico coinvolge parzialmente il meccanismo di glicuronazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glicuronazione.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di metabolita; meno dell'1% viene escreto come sostanza immutata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta con la bile e con le feci.

Non vi sono differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco età-dipendenti.

Nei pazienti con insufficienza renale, se viene osservato il normale schema posologico, non si verifica accumulo del principio attivo immutato dopo somministrazione di una singola dose. Con valori di clearance della creatinina < 10 ml/minuto, i livelli plasmatici teorici allo steady-state dei metaboliti sono circa 4 volte più alti rispetto ai soggetti normali. Tuttavia, i metaboliti sono eliminati attraverso la bile.

In caso di insufficienza epatica (epatiti croniche, cirrosi non scompenstate), la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza disturbi epatici.

## 5.3 DATI PRECLINICI SULLA SICUREZZA

Tossicità acuta: DL50

nel topo per os: 1300 mg/kg dopo 48 h: 231 mg/kg dopo 15 gg.

nel ratto per os: 1500 mg/kg dopo 48 ore: 233 mg/kg dopo 15 gg.

nella cavia per os: 1250 mg/kg dopo 48 ore.

La tossicità cronica nei trattamenti per os di 90 giorni nel ratto (dosi di 0,5 e 2 mg/kg/die) è risultata praticamente nulla.

Dosi di 5 e 15 mg/kg/die, somministrate per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità.

Mutagenesi, carcinogenesi: gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico del diclofenac.

Analgesia: test all'acido acetico nel ratto DE50 = 2,5 mg/kg p.o.

Antipiressia: test della febbre da lievito nel ratto: 0,5 mg/kg p.o.

Infiammazione: edema da carragenina nel ratto: DE50=2,1 mg/kg p.o.

Indice terapeutico analgesia:  $\frac{DL_{50}}{DL_{50}}$  : 88

Indice terapeutico infiammazione:  $\frac{DL_{50}}{DL_{50}}$  50

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, amido di mais, povidone, etilcellulosa, talco.

Composizione della capsula:

Titanio diossido (E 171), eritrosina (E 127), indigotina (E 132), ferro ossido giallo (E 172), gelatina, glicerolo, acqua.

### 6.2 INCOMPATIBILITA'

Non pertinente.

### 6.3 PERIODO DI VALIDITA'

5 anni

### 6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Blister in polietilene/alluminio; confezione contenente 3 blisters da 7 capsule da 100 mg.

### 6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare.

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

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

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Via Sette Santi, 3

50131 Firenze

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

FLOGOFENAC 21capsule rigide a rilascio prolungato da 100 mg 025536020

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

Data della prima autorizzazione: 20/12/1984

Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco