

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Sodico Sandoz® 100 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: diclofenac sodico mg 100

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante;
- artrosi;
- reumatismo extra-articolare;
- stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica;
- trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4)

Una compressa al giorno. Qualora i sintomi fossero più marcati durante la notte o al mattino, le compresse dovrebbero essere assunte preferibilmente la sera.

Le compresse vanno assunte intere, con un po' di liquido, preferibilmente durante i pasti.

L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Severa insufficienza cardiaca.

Il prodotto non deve essere usato in caso di ulcera gastrica o duodenale, di gravi turbe gastroenteriche, di insufficienza epatica e/o renale, in gravidanza, durante l'allattamento, in corso di terapia diuretica

intensiva, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in caso di alterazioni dell'emopoiesi, in corso di trattamenti concomitanti con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione. Come altri antiflogistici non steroidei, il diclofenac è controindicato in quei soggetti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci inibitori della prostaglandin-sintetasi, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.

È controindicato inoltre nei casi di ipersensibilità al diclofenac o ad uno o più degli eccipienti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'uso di Diclofenac sodico Sandoz deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.8).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Diclofenac sodico Sandoz il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 "Effetti indesiderati").

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata 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 modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus).

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

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 (vedi sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Diclofenac sodico Sandoz deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Diagnosi accurata e stretta sorveglianza medica sono obbligatorie in pazienti affetti da grave insufficienza epatica.

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 sodico 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.

Per l'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.

Durante trattamenti prolungati con diclofenac sodico, come con altri antinfiammatori non steroidei altamente attivi, sono indicati come misura precauzionale controlli della crasi ematica e della funzionalità epatica o renale.

Il prodotto non è indicato in soggetti al di sotto dei 14 anni.

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

La somministrazione di Diclofenac sodico Sandoz dovrebbe essere sospesa nelle donne che presentano problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

Tenere il farmaco fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Versione001392_029267_RCP.doc_

Se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica, ma in tali casi non sono stati ancora osservati segni clinici di sovradosaggio.

È sconsigliabile la contemporanea somministrazione a sali di litio in quanto può dar luogo ad un aumento della litiemia.

Diversi antinfiammatori non steroidei possono inibire l'attività dei diuretici e potenziare l'effetto dei diuretici potassio-risparmiatori, rendendo necessario il controllo dei livelli sierici di potassio.

La contemporanea somministrazione di antinfiammatori non steroidei sistemici può aumentare la manifestazione di effetti collaterali.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4).

Sebbene gli studi clinici non sembrano indicare che il diclofenac sodico abbia effetti sugli anticoagulanti, sono stati osservati casi isolati di un aumento del rischio di emorragia con l'uso combinato di diclofenac sodico e una terapia anticoagulante.

Si raccomanda una stretta sorveglianza di tali pazienti.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

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

La somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotrexate va fatta con cautela, poiché tali farmaci possono elevarne la concentrazione ematica ed aumentarne la tossicità.

Il diclofenac sodico può aumentare le nefrotossicità della ciclosporina attraverso il suo effetto inibitorio sulle prostaglandine del rene.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Diclofenac Sandoz in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Versione001392_029267_RCP.doc_

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 di 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.

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

il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

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

Il prodotto non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

I pazienti che manifestassero capogiri o altri disturbi nervosi centrali dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'utilizzare macchinari che richiedano integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di Diclofenac sodico Sandoz sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative,

esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4 - Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Raramente possono comparire manifestazioni allergiche come rash cutaneo, prurito, edema, accessi asmatici e/o reazioni anafilattiche o anafilattoidi, accompagnate o meno ad ipotensione.

Molto raramente: reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica.

Di eccezionale evenienza reazioni di fotosensibilità e reazioni cutanee gravi quali eritema essudativo multiforme e dermatosi bollose (sindrome di Lyell). Sporadicamente sono state segnalate turbe del SNC come cefalea, eccitazione, irritabilità, insonnia, astenia, capogiri, convulsioni, disturbi sensoriali o della visione, tinnito.

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Particolarmente in trattamenti protratti possono verificarsi edemi periferici, insufficienza renale, sindrome nefrotica, aumento delle transaminasi, ittero, alterazioni dell'emopoiesi (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica o emolitica), perdita di capelli.

In casi isolati: anomalie urinarie, nefrite interstiziale, disturbi della funzionalità epatica, compresa epatite con o senza ittero, in alcuni rari casi fulminante.

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 modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Sezione 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento dell'avvelenamento acuto con antinfiammatori non steroidei consiste essenzialmente di misure di supporto e sintomatiche. Nulla si sa ancora riguardo al tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac.

Le misure terapeutiche da adottare in caso di sovradosaggio sono le seguenti:

- l'assorbimento deve essere impedito non appena possibile per mezzo di lavanda gastrica e trattamento con carbone attivo;
- trattamenti di sostegno e sintomatici dovrebbero essere adottati in caso di complicazioni (ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, irritazione gastro-intestinale e depressione respiratoria);
- terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non permettono di eliminare gli antinfiammatori non steroidei, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 e infiammazione:** 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 Proprietà 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 glicuronoconiugati).

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 µm/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 immodificata. 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 di 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 h.; 233 mg/kg dopo 15 gg.

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

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, somministrata per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità.

Mutagenesi, carcinogenesi e teratogenesi

Gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogenico 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 : 88

Indice terapeutico infiammazione : \approx 50

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Silice colloidale anidra, alcool cetilico, magnesio stearato, povidone, saccarosio, ipromellosa, ferro ossido rosso, polisorbato 80, talco, titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PCTFE o PVC/PE/PVDC.

Astuccio da 21 compresse a rilascio prolungato da 100 mg.

6.6 Istruzioni per l'uso

Non compete

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse a rilascio prolungato 100 mg AIC n. 029267022

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 ottobre 1998 / 23 ottobre 2003

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2007