

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLADIO 100 mg compresse rivestite

GLADIO 100 mg polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*GLADIO 100 mg compresse rivestite*

Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

aceclofenac 100 mg.

*GLADIO 100 mg polvere per sospensione orale*

Una bustina contiene:

Principio attivo:

aceclofenac 100 mg.

Eccipienti con effetti noti:

**Sorbitolo** (E 420), **aspartame** (E 951).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

GLADIO è disponibile in compresse rivestite e polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di malattie osteo-articolari croniche quali: osteoartrite, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e di reumatismi extra articolari quali: periartriti, tendiniti, borsiti, entesiti.

Trattamento degli stati dolorosi acuti di differente eziologia quali: sciatalgie, lombalgie, mialgie, dismenorrea primaria, dolore conseguente a traumi di varia natura e odontalgia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

### *Compresse rivestite*

La dose giornaliera raccomandata è di 2 compresse (200 mg/die), 1 compressa ogni 12 ore. Le compresse vanno ingerite con un sufficiente quantitativo di acqua.

### *Polvere per sospensione orale*

La dose giornaliera è di 2 bustine al giorno (200 mg/die), 1 bustina ogni 12 ore. La polvere deve essere sciolta in 40-60 ml di acqua e ingerita immediatamente.

Sia le compresse rivestite che la polvere per sospensione orale vanno assunte preferibilmente durante i pasti.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

### Bambini

Attualmente non sono disponibili dati clinici sull'uso del farmaco in pediatria, pertanto se ne sconsiglia la somministrazione.

### Anziani

Nei pazienti anziani il profilo farmacocinetico di aceclofenac non risulta modificato, pertanto non si ritiene necessario modificare la posologia.

Tuttavia, come per altri FANS, dovrebbe essere posta particolare cautela nel trattamento di pazienti anziani con compromessa funzionalità renale, epatica, con disfunzioni cardiovascolari o sottoposti contemporaneamente ad altri trattamenti farmacologici.

### Pazienti affetti da lieve insufficienza renale

Come per altri FANS, il farmaco deve essere somministrato con cautela anche se non sono emerse evidenze cliniche tali da indurre una riduzione della dose.

### Pazienti affetti da insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica è consigliabile ridurre la dose iniziale a 100 mg/die.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, o a farmaci antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Come altri antinfiammatori non steroidei, aceclofenac è controindicato nei pazienti in cui si siano verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici o altre reazioni allergiche (orticaria, rinite acuta, edema, rash, broncospasmo).

Il prodotto non deve essere usato in caso di ulcera gastroduodenale o di emorragie a livello del tratto gastrointestinale e nei soggetti con sanguinamenti attivi o disturbi emorragici.

GLADIO è controindicato nei pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o con storia/fase attiva di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Inoltre il farmaco è controindicato in pazienti affetti da grave compromissione epatica o compromissione renale, e nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

GLADIO è altresì controindicato in gravidanza, specialmente negli ultimi 3 mesi, e durante l'allattamento a meno che non vi siano valide ragioni per assumerlo. In questo caso deve essere usato il dosaggio minimo efficace (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Avvertenze**

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

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 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 (vedere paragrafo 4.2).

**Apparato gastro-intestinale.** 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 perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 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 protettivi (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono una bassa dose concomitante di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 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 sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con sintomi indicativi di malattia gastrointestinale relativa al tratto intestinale superiore o inferiore, storia di ulcera gastrointestinale, sanguinamento o perforazione, colite ulcerosa, morbo di Crohn e anomalie ematologiche poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

**Sistema cardiovascolare e cerebrovascolare.** Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe I dell'NYHA) e pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con aceclofenac solo dopo attenta considerazione.

Dato che i rischi cardiovascolari di aceclofenac 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 del paziente devono essere rivalutate periodicamente.

Aceclofenac deve essere somministrato con cautela e sotto stretto controllo medico nei pazienti con storia di sanguinamento cerebrovascolare.

**Funzionalità epatica.** Uno stretto controllo medico è richiesto per i pazienti con lieve-moderata compromissione della funzionalità epatica. Aceclofenac deve essere sospeso nel caso del perdurare di anomalie o peggioramento dei test di funzionalità epatica o qualora si presentino segni o sintomi tipici di malattia epatica o in presenza di altre manifestazioni (eosinofilia, rash). L'epatite può manifestarsi senza segni prodromici. L'uso di aceclofenac nei soggetti con porfiria epatica può determinare un attacco.

**Reazioni di ipersensibilità e reazioni cutanee.** Come con altri FANS, sono possibili reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi, anche in assenza di una precedente esposizione al medicinale.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state segnalate 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: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. GLADIO deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Eccezionalmente, la varicella può provocare gravi complicanze infettive cutanee e dei tessuti molli. A oggi, non è possibile escludere il ruolo dei FANS nell'aggravamento di queste infezioni. È quindi consigliabile evitare l'uso di aceclofenac in caso di varicella.

#### **Precauzioni:**

**Funzionalità renale.** Soggetti con lieve-moderata compromissione renale devono essere tenuti sotto controllo poiché l'uso dei FANS può determinare un deterioramento della

funzione renale. In tali soggetti deve essere usata la minima dose efficace e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata.

La somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose dipendente della formazione della prostaglandina e aggravare l'insufficienza renale.

L'importanza delle prostaglandine nella regolazione del flusso ematico renale deve essere sempre tenuta in considerazione nei soggetti con funzione cardiaca o renale compromessa, disfunzione epatica, in quelli trattati con diuretici e in coloro che hanno subito un'operazione chirurgica importante e negli anziani. Gli effetti sulla funzionalità renale sono generalmente reversibili con la sospensione di aceclofenac.

**Ematologiche.** Aceclofenac può inibire in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica (vedere la voce anticoagulanti al paragrafo 4.5).

**Patologie respiratorie.** E' richiesta cautela nella somministrazione a pazienti affetti o che hanno sofferto di asma bronchiale poiché i FANS possono aggravare il broncospasmo.

**Trattamenti a lungo termine.** Come misura preventiva, i soggetti sottoposti a trattamento a lungo termine con FANS devono essere controllati per quanto riguarda il conteggio delle cellule ematiche e i parametri di funzionalità renale ed epatica.

GLADIO polvere per sospensione orale:

Questo medicinale contiene 2639 mg di sorbitolo in ogni bustina. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 10 mg di aspartame in ogni bustina quale fonte di fenilalanina, può quindi essere pericoloso per i pazienti con fenilchetonuria. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per bustina, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

GLADIO compresse rivestite:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici: aceclofenac, come altri FANS, può inibire l'attività dei diuretici. Sebbene non si sia osservata alcuna influenza sul controllo della pressione del sangue quando somministrato in concomitanza con bendrofluazide, non si possono escludere interazioni con altri diuretici. Nel caso di somministrazione concomitante con diuretici risparmiatori del potassio, si deve monitorare il potassio sierico.

Antipertensivi. I FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono GLADIO 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 e periodicamente in seguito.

#### Corticosteroidi.

Aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Anticoagulanti.

Come altri FANS, aceclofenac può aumentare l'attività dei farmaci anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4) e pertanto i pazienti sottoposti a terapia combinata devono essere strettamente monitorati.

#### Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs).

L'uso concomitante con FANS può aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Antidiabetici.

Studi clinici mostrano che diclofenac può essere somministrato con antidiabetici orali senza influenzarne gli effetti clinici. Sono stati segnalati casi isolati di effetti ipoglicemici e iperglicemici: si consiglia pertanto di considerare la possibilità di un aggiustamento del dosaggio degli ipoglicemizzanti in concomitanza con aceclofenac.

#### Metotrexato.

La possibile interazione tra FANS e metotrexato deve essere tenuta presente anche quando vengono somministrate basse dosi di metotrexato, specialmente nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Quando si deve somministrare la terapia combinata, la funzione renale deve essere monitorata. Si deve usare particolare prudenza quando si somministrano in concomitanza nell'arco delle 24 ore FANS e metotrexato, in quanto si può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'agente antitumorale con conseguente incremento della tossicità di quest'ultimo.

#### Litio e digossina.

Diversi FANS inibiscono la clearance renale del litio e della digossina determinandone un aumento della concentrazione plasmatica. La combinazione deve quindi essere evitata a meno che sia possibile effettuare un controllo frequente dei livelli di litio e di digossina.

#### Altri FANS.

L'uso concomitante di acido acetilsalicilico e altri FANS può incrementare la frequenza degli effetti collaterali.

#### Ciclosporina, tacrolimus.

Si ritiene che la somministrazione di FANS in concomitanza con ciclosporina o tacrolimus può aumentare il rischio di nefrotossicità per la diminuita sintesi della prostaciclina nel rene. Durante la terapia combinata è quindi importante monitorare attentamente la funzione renale.

#### Zidovudina.

Quando i FANS sono somministrati con zidovudina, aumenta il rischio di tossicità ematica; ci sono indicazioni di aumentato rischio di ematosi ed ematoma negli emofiliaci HIV (+) in trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di aceclofenac in gravidanza. L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Dati da 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 cardiovascolari 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 embrio-fetale.

Inoltre, l'aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato 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'uso di GLADIO può causare oligoidroamnios 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, GLADIO non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se GLADIO è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a GLADIO 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 GLADIO 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 nell'utero e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra)

la madre e il neonato alla fine 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 ritardato o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, GLADIO è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

#### Allattamento

Non è noto se aceclofenac venga escreto nel latte materno e non è stato rilevato passaggio di aceclofenac marcato ( $^{14}\text{C}$ ) nel latte dei ratti in allattamento. L'uso di aceclofenac deve tuttavia essere evitato in gravidanza e durante l'allattamento a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto.

#### Fertilità

I FANS possono compromettere la fertilità e l'uso è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza.

Deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di aceclofenac nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

Come avviene con altri FANS, la somministrazione di GLADIO potrebbe dar luogo, nei pazienti particolarmente predisposti, a capogiri, vertigini o altri disturbi del sistema nervoso centrale: di questo dovrebbero essere informati coloro che sono impegnati alla guida di autoveicoli o all'uso di macchinari che richiedono attenzione e vigilanza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti collaterali più comunemente segnalati sono i disturbi gastrointestinali. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di aceclofenac sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Sono stati segnalati disturbi dermatologici, reazioni bollose incluse sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto raramente).

Eccezionalmente, durante la varicella sono state segnalate gravi complicanze infettive cutanee e dei tessuti molli in concomitanza con il trattamento con FANS. A oggi, non è possibile escludere il ruolo dei FANS nell'aggravamento di queste infezioni.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Aceclofenac è strutturalmente correlato e ha un metabolismo simile a diclofenac per il quale sono disponibili più dati clinici ed epidemiologici che mostrano un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi generali (per es. infarto del miocardio o ictus, particolarmente a dosi elevate e in trattamento a lungo termine). Dati epidemiologici hanno anche evidenziato un aumento del rischio di sindrome coronarica acuta e di infarto del miocardio in seguito all'uso di aceclofenac (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Nella seguente tabella le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e nell'esperienza post-registrativa con aceclofenac sono riportate e raggruppate secondo la classificazione sistemica e d'organo (SOC) e per frequenza. Molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rare ( $< 1/10.000$ )

| MedDRa SOC                                        | Comuni<br>( $\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ )            | Non comuni<br>( $\geq 1/1.000$ ,<br>$< 1/100$ )                    | Rare<br>( $\geq 1/10.000$ ,<br>$< 1/1.000$ )                      | Molto rare ( $< 1/10.000$ )                                                                                          |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico            |                                                     |                                                                    | Anemia                                                            | Depressione del midollo osseo<br>Granulocitopenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia emolitica                             |
| Disturbi del sistema immunitario                  |                                                     |                                                                    | Reazione anafilattica (incluso shock)<br>Ipersensibilità          |                                                                                                                      |
| Disturbi psichiatrici                             |                                                     |                                                                    |                                                                   | Depressione<br>Sogni anomali<br>Insonnia                                                                             |
| Patologie del sistema nervoso                     | Capogiri                                            |                                                                    |                                                                   | Parestesia<br>Sonnolenza<br>Mal di testa<br>Disgeusia<br>(alterazioni del gusto)                                     |
| Patologie dell'occhio                             |                                                     |                                                                    | Disturbi visivi                                                   |                                                                                                                      |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           |                                                     |                                                                    |                                                                   | Vertigini<br>Tinnito                                                                                                 |
| Patologie cardiache                               |                                                     |                                                                    | Insufficienza cardiaca                                            | Palpitazioni                                                                                                         |
| Patologie vascolari                               |                                                     |                                                                    | Ipertensione                                                      | Rossore<br>Vampate<br>Vasculite                                                                                      |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche |                                                     |                                                                    | Dispnea                                                           | Broncospasmo                                                                                                         |
| Patologie gastrointestinali                       | Dispepsia<br>Dolore addominale<br>Nausea<br>Diarrea | Flatulenza<br>Gastrite<br>Costipazione<br>Vomito<br>Ulcere boccali | Melena<br>Emorragia gastrointestinale<br>Ulcera gastrointestinale | Stomatite<br>Perforazione intestinale<br>Aggravamento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa<br>Pancreatite |

|                                                                          |                                 |                                                        |            |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                                 |                                                        |            | Ematemesi                                                                                                              |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |                                 | Prurito<br>Rash<br>Dermatite<br>Orticaria              | Angioedema | Porpora<br>Esantema<br>Gravi reazioni mucocutanee (incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica) |
| Patologie renali e urinarie                                              |                                 | Urea ematica aumentata<br>Creatinina sierica aumentata |            | Sindrome nefrosica<br>Insufficienza renale                                                                             |
| Patologie epatobiliari                                                   | Incremento degli enzimi epatici |                                                        |            | Lesioni epatiche (inclusa epatite)<br>Fosfatasi alcalina ematica aumentata                                             |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |                                 |                                                        |            | Edema<br>Affaticamento                                                                                                 |
| Esami diagnostici                                                        |                                 |                                                        |            | Aumento di peso                                                                                                        |

#### 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

Attualmente non sono disponibili informazioni sufficienti relative al quadro clinico derivante da sovradosaggio con GLADIO. Le misure terapeutiche da adottare in caso di avvelenamento acuto con aceclofenac orale sono quelle comunemente impiegate in caso di avvelenamento acuto da FANS:

- 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 gastrointestinale e depressione respiratoria);
- terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non permettono di eliminare gli antinfiammatori non steroidei a causa dell'alta percentuale di legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antinfiammatorio non steroideo ed antireumatico, codice ATC: M01AB16

Aceclofenac è un antinfiammatorio non-steroido, appartenente alla classe degli analoghi dell'acido fenilacetico.

Negli studi condotti su differenti specie animali, aceclofenac ha mostrato in modelli sperimentali di infiammazione acuta e cronica un'attività analgesica ed antinfiammatoria, in termini sia terapeutici sia di profilassi, simile a quella di indometacina e diclofenac.

Il potere analgesico valutato su stati dolorosi indotti sperimentalmente da stimoli di diverso tipo è risultato confrontabile a quello di indometacina e diclofenac.

Aceclofenac, nei modelli sperimentali utilizzati, è altresì risultato dotato di attività antipiretica.

Non sono state riscontrate alterazioni funzionali a livello del sistema cardiovascolare, respiratorio e del sistema nervoso centrale. Gli effetti a livello renale sono paragonabili a quelli indotti da altri FANS.

#### *Meccanismo d'azione*

Aceclofenac è risultato un potente inibitore della cicloossigenasi, enzima che catalizza la conversione di acido arachidonico nei precursori delle prostaglandine e del trombossano.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Studi di farmacocinetica condotti in diverse specie animali (ratto, cane e scimmia) dimostrano che aceclofenac somministrato per via orale ed intramuscolare è rapidamente assorbito sotto forma di farmaco immodificato.

#### Distribuzione

Il picco plasmatico ( $C_{max}$ ) viene raggiunto approssimativamente 1-3 ore ( $t_{max}$ ) dopo l'assunzione del farmaco in relazione alla via di somministrazione utilizzata. L'emivita plasmatica è risultata mediamente pari a 6-8 ore a seconda della specie animale considerata. Nell'uomo la biodisponibilità è vicina al 100%. L'emivita plasmatica è di 4 ore. Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato accumulo a livello del compartimento plasmatico.

Aceclofenac penetra nel liquido sinoviale, dove le concentrazioni raggiungono circa il 57% dei livelli plasmatici.

#### Metabolismo

Aceclofenac e i suoi metaboliti hanno un'elevata affinità per le proteine plasmatiche (> 99%). Il prodotto è presente in circolo principalmente come farmaco immodificato.

#### Eliminazione

Circa i due terzi della dose somministrata vengono eliminati per via urinaria, principalmente sotto forma di idrossimetaboliti.

Il profilo farmacocinetico di aceclofenac è sovrapponibile nell'adulto e nell'anziano.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi preclinici condotti con aceclofenac sono consistenti con quelli dei FANS. L'organo target principale è il tratto gastrointestinale.

La tossicità di aceclofenac è stata valutata in differenti specie animali (topo, ratto, scimmia) usando diverse vie di somministrazione e adottando schemi di trattamento singolo e ripetuto.

Tossicità acuta (DL<sub>50</sub>): topo e.v. 149-169 mg/kg (maschi-femmine), p.o. 211 mg/kg; ratto e.v. 94-137 mg/kg (maschi-femmine).

Tossicità dopo somministrazione ripetuta (p.o.): ratto 4 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die; ratto 26 settimane: assenza di tossicità fino a 1,5 mg/kg/die; scimmia 13 settimane: assenza di tossicità fino a 5 mg/kg/die; scimmia 52 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die.

Tossicità dopo somministrazione ripetuta (i.m.): scimmia 4 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die.

Dopo trattamento ripetuto sono state riscontrate evidenze di tossicità gastrointestinale solo alle dosi più alte, che sono risultate rispettivamente nel ratto 3-6 volte e nella scimmia 5-10 volte superiori alla dose terapeutica nell'uomo. Tali effetti tossici sono risultati reversibili in entrambe le specie.

Aceclofenac non ha mostrato attività mutagena né cancerogena.

Gli studi negli animali non mostrano evidenza di teratogenesi nel ratto, sebbene l'esposizione sistemica fosse bassa, e nel coniglio; il trattamento con aceclofenac (10 mg/kg/die) ha provocato una serie di alterazioni morfologiche in alcuni feti.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici degli inibitori della sintesi delle prostaglandine oltre a quelle già riportate in altre parti di questo RCP (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Gladio 100 mg compresse rivestite*

Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, gliceril palmitostearato, povidone, ipromellosa, poliossietilene(40)stearato, titanio diossido.

*Gladio 100 mg polvere per sospensione orale*

**Sorbitolo (E420)**, saccarina sodica, aroma caramello, aroma panna, aroma latte, silice colloidale anidra, **aspartame (E951)**, ipromellosa, titanio diossido.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

Comprese rivestite: 3 anni

Polvere per sospensione orale: 4 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Gladio 100 mg compresse rivestite*

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

*Gladio 100 mg polvere per sospensione orale*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Gladio 100 mg compresse rivestite – 10 compresse*

Blister alluminio/alluminio introdotti, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

*Gladio 100 mg compresse rivestite – 40 compresse*

Blister alluminio/alluminio introdotti, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

*Gladio 100 mg polvere per sospensione orale – 30 bustine*

Bustine di carta/alluminio/polietilene; le bustine vengono introdotte, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

ABIOGEN PHARMA S.p.A. – Via Meucci 36 – Ospedaletto - Pisa

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|                                                            |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------|
| GLADIO 100 mg compresse rivestite – 40 compresse rivestite | AIC n° 031220015 |
| GLADIO 100 mg compresse rivestite – 10 compresse rivestite | AIC n° 031220066 |
| GLADIO 100 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine   | AIC n° 031220027 |

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

Data della prima autorizzazione: 03 giugno 1996

Data del rinnovo più recente: 19 marzo 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLADIO 1,5 g/100 g crema

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

#### Principio attivo

aceclofenac 1,5 g.

Eccipienti con effetti noti

**propilparaidrossibenzoato, metilparaidrossibenzoato**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Crema per uso dermatologico.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale degli stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti quali: tendiniti, tenosinoviti, distorsioni, contusioni, periartriti, dislocazioni, lombaggine, torcicollo, borsiti, stiramenti e postumi da traumi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare da 1,5 a 2 grammi di GLADIO 1,5 g/100 g crema, pari a 4-5 cm, 3 volte al giorno sulla parte interessata o secondo diversa prescrizione medica.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a farmaci antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti a cui l'acido acetilsalicilico o i FANS aggravano gli attacchi di asma, la rinite acuta o l'orticaria o che sono ipersensibili a questi farmaci.

Pazienti con storia di ipersensibilità. Benchè non è stata dimostrata ipersensibilità crociata con diclofenac, non è raccomandato nei pazienti ipersensibili a diclofenac.

Terzo trimestre di gravidanza.

Il prodotto è altresì controindicato in età pediatrica e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Solo per uso esterno. GLADIO 1,5 g/100 g crema non deve essere applicato su piaghe o ferite aperte.

Evitare il contatto con gli occhi o con membrane mucose o con qualsiasi altro sito di applicazione con lesioni cutanee in corso.

Se l'uso di aceclofenac crema causa sintomi di irritazione locale, la somministrazione deve essere sospesa e si deve avviare un adeguato trattamento terapeutico. Evitare l'esposizione inappropriata dell'area trattata ai raggi solari senza un'adeguata protezione per prevenire reazioni di fotosensibilità.

**Ipersensibilità e reazioni cutanee:** l'uso prolungato di prodotti per uso dermatologico può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione. Come per altri FANS, si possono manifestare reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi anche in assenza di una precedente esposizione al farmaco. Molto raramente, con l'uso concomitante di FANS sono state segnalate gravi reazioni cutanee, alcune fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). Sembra che i pazienti corrano un rischio più elevato per queste reazioni all'inizio della terapia in quanto, nella maggior parte dei casi, la reazione si manifesta nel primo mese di trattamento. Aceclofenac deve essere sospeso appena si manifesta rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

La sicurezza e l'efficacia di aceclofenac in bambini fino a 14 anni non sono ancora state stabilite. Non sono disponibili dati a riguardo.

Eccezionalmente, la varicella può provocare gravi complicanze infettive cutanee e dei tessuti molli. A oggi, non è possibile escludere il ruolo dei FANS nell'aggravamento di queste infezioni. È quindi consigliabile evitare l'uso di aceclofenac in caso di varicella.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

GLADIO contiene propilparaidrossibenzoato e metilparaidrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sebbene non siano ancora disponibili informazioni sulle interazioni di aceclofenac crema, si raccomanda cautela quando viene usato con litio, digossina, agenti anticoagulanti orali, diuretici e antidolorifici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati clinici sull'utilizzo di GLADIO durante la gravidanza. Anche se l'esposizione sistemica è presumibilmente inferiore rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica a GLADIO che si raggiunge dopo la somministrazione topica possa

essere dannosa per l'embrione/feto. GLADIO non deve essere utilizzato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se utilizzato, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e per la durata più breve possibile del trattamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico di inibitori della prostaglandina sintetasi, incluso GLADIO, può indurre, nel feto, tossicità cardiopolmonare e renale. Al termine della gravidanza, può verificarsi un tempo di sanguinamento prolungato sia nella madre che nel bambino, e il travaglio può essere ritardato. Pertanto, GLADIO è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

Al momento non è noto se GLADIO venga escreto nel latte materno, pertanto non è consigliato l'uso del prodotto durante il periodo di allattamento.

#### Fertilità

L'uso di GLADIO, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza.

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

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

Gladio non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono lieve o moderata irritazione accompagnata da arrossamento e lieve prurito che scompaiono con l'interruzione del trattamento.

Eccezionalmente, durante la varicella è stato segnalato il verificarsi di gravi complicanze infettive cutanee e dei tessuti molli in concomitanza con il trattamento con FANS.

Occasionalmente (da  $\geq 1/1000$  a  $1/100$ ) sono state segnalate reazioni di fotosensibilità quando aree cutanee trattate sono state esposte a forte luce solare senza un'adeguata protezione.

Nella seguente tabella le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e nell'esperienza post-registrativa con aceclofenac sono riportate e raggruppate secondo la classificazione sistemica e d'organo (SOC) e per frequenza. Molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rare ( $< 1/10.000$ )

| MedDRa SOC                                      | Comuni<br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10) | Non comuni<br>( $\geq 1/1000$ ,<br><1/100) | Rare<br>( $\geq 1/10.000$ ,<br><1/1000) | Molto rare<br>(<1/10.000)                                                              |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo |                                      | Fotosensibilità, eritema, prurito.         |                                         | Reazioni bollose (incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica ) |

### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio. In caso di uso improprio o ingestione accidentale, intervenire con misure terapeutiche generali del tipo normalmente adottato in caso di avvelenamento con farmaci antinfiammatori non steroidei.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori non steroidei per uso topico, codice ATC: M02AA

Aceclofenac è un antinfiammatorio non-steroido appartenente alla classe degli analoghi dell'acido fenilacetico.

Negli studi condotti su diversi modelli di infiammazione e di dolore indotti sperimentalmente, GLADIO 1,5 g/100 g crema ha mostrato un'attività analgesica e antinfiammatoria confrontabile a quella di altri preparati contenenti FANS ad uso dermatologico.

#### Attività antinfiammatoria

Edema plantare da carragenina nel ratto: 100 mg di aceclofenac inibiscono la reazione infiammatoria in percentuale compresa tra 28-51% alla 4° ora, in modo confrontabile a preparati contenenti diclofenac.

Ascesso dorsale nel ratto: 100 mg di GLADIO inibiscono la reazione infiammatoria del 5-27%.

Edema dell'orecchio da croton oil nel ratto: GLADIO ha ridotto l'edema del 12-27%, producendo un effetto confrontabile a diclofenac.

### *Attività analgesica*

Artrite indotta da nitrato d'argento nel ratto; GLADIO ha ridotto la risposta al dolore del 67% alla concentrazione di 1,5% in modo paragonabile a diclofenac.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi di farmacocinetica dimostrano che l'assorbimento percutaneo di aceclofenac crema varia percentualmente in misura compresa tra 25-85% nelle diverse specie animali investigate (ratto e cane) con una buona permanenza in situ ed una bassa biodisponibilità. Nell'uomo l'assorbimento a livello cutaneo è pari al 13%, il 6-9 % di farmaco si accumula negli strati superficiali della cute garantendo così una buona azione antinfiammatoria locale. Le concentrazioni di farmaco si riducono lentamente (oltre 16 ore) con il passaggio nel sistema circolatorio. Il prodotto si distribuisce lentamente in plasma, fegato e rene ed è poi gradualmente eliminato (120 ore) attraverso urine e feci. La permanenza di aceclofenac nell'area trattata e il graduale passaggio nel sistema circolatorio a basse concentrazioni può spiegare l'assenza di effetti collaterali, specie a livello gastrointestinale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta (DL<sub>50</sub>): topo e.v. 149-169 mg/kg (maschi-femmine), p.o. 211 mg/kg; ratto e.v. 94-137 mg/kg (maschi-femmine).

Tossicità cronica: ratto p.o. 4 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die; ratto 26 settimane: assenza di tossicità fino a 1,5 mg/kg/die; scimmia 13 settimane: assenza di tossicità fino a 5 mg/kg/die; scimmia 52 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die.

### *Tollerabilità locale*

In studi di irritazione cutanea e oculare effettuati sul coniglio dopo somministrazione singola e ripetuta, aceclofenac crema è risultato ben tollerato. Negli studi effettuati sulla cavia il farmaco non è risultato sensibilizzante, mentre sono state osservate dopo applicazioni ripetute alcune reazioni di tipo fotoallergico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cera emulsionante, paraffina liquida, **propilparaidrossibenzoato, metilparaidrossibenzoato**, acqua purificata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio smaltato.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

ABIOGEN PHARMA S.p.A. – Via Meucci 36 – Ospedaletto - Pisa

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

GLADIO 1,5 g/100 g crema

AIC n° 031220054

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

Data della prima autorizzazione: 03 Giugno 1996

Data del rinnovo più recente: 19 Marzo 2010

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