

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DICLOFENAC DOMPE’**

(Diclofenac)

**Dompé farmaceutici**

**Numero di AIC: 042960**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Diclofenac Dompé. Esso spiega come DICLOFENAC DOMPE’ è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Diclofenac Dompé.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Diclofenac Dompé i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Diclofenac Dompé E A COSA SERVE?**

Diclofenac Dompé è un medicinale contenente il principio attivo diclofenac ed è disponibile in schiuma cutanea contenente il principio attivo ala concentrazione del 3%.

Diclofenac Dompé è un “medicinale generico”, cioè è analogo al medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale, già autorizzato in Italia.

Diclofenac Dompé si usa negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 18 anni per il trattamento locale di stati dolorosi e infiammatori di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Diclofenac Dompé?**

Diclofenac Dompé è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di età superiore a 14 anni è di un’applicazione di schiuma (una massa di schiuma 3-5 cm di diametro) da una a tre volte al giorno per brevi periodi di tempo.

Negli adolescenti di età superiore a 14 anni, il trattamento deve essere limitato a 7 giorni; per il proseguimento del trattamento è necessario consultare un medico.

I bambini e gli adolescenti di età inferiore a 14 anni non devono assumere questo medicinale per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia in questa popolazione.

Il contenitore deve essere agitato prima dell’uso; dopo aver capovolto il contenitore, la schiuma viene erogata premendo l’apposito erogatore.

**3) COME FUNZIONA Diclofenac Dompé?**

Diclofenac Dompé, il cui codice ATC è M02AA15, contiene il principio attivo diclofenac che appartiene alla classe dei medicinali analgesico-antiinfiammatori non steroidei: l'azione del diclofenac si esplica soprattutto attraverso l'inibizione competitiva ed irreversibile della sintesi delle prostaglandine, sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Diclofenac Dompé?**

Poiché Diclofenac Dompé è un medicinale generico ed è somministrato come schiuma cutanea nella stessa composizione del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di nuovi studi clinici.

In ogni caso, a supporto della sicurezza d’uso di Diclofenac Dompé sono stati forniti i risultati di due studi di sicurezza sistemica e tollerabilità locale condotti su volontari sani.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Diclofenac Dompé?**

Diclofenac Dompé è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Diclofenac Dompé’ E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 20-22 aprile 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale, i benefici di Diclofenac Dompé sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di dispensazione di cui al punto 2) di questo documento e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cbis).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Diclofenac Dompé?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Diclofenac Dompé.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Diclofenac Dompé**

Il 23 agosto 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Diclofenac Dompé.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Diclofenac Dompé, si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 14.09.2015

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato alla società Dompé Farmaceutici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Diclofenac Dompé il 23 agosto 2015.

Diclofenac Dompé è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Questa autorizzazione è stata rilasciata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Diclofenac Dompé è un medicinale generico contenente il principio attivo diclofenac presente nel medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Diclofenac Dompé, il cui codice ATC è M02AA15, contiene il principio attivo diclofenac che è che è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi.

L’azione di diclofenac si esplica in parte attraverso l’inibizione competitiva ed irreversibile della biosintesi delle prostaglandine ed in parte attraverso l’inibizione degli enzimi lisosomiali.

Diclofenac Dompé è indicato negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 18 anni per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

Poiché Diclofenac Dompé è un medicinale generico ed è somministrato come schiuma cutanea nella stessa composizione del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di nuovi studi clinici.

In ogni caso, a supporto della sicurezza d’uso di Diclofenac Dompé sono stati forniti i risultati di due studi di sicurezza sistemica e tollerabilità locale condotti su volontari sani.

Gli studi sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Diclofenac Dompé contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

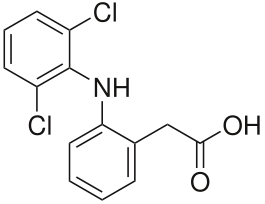
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO DICLOFENAC ACIDO**

Nome chimico:diclofenac acido libero

2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-benzene acido acetico

Struttura:



Formula molecolare: C14H11N1O2Cl2

Peso molecolare: 296.1481

CAS: [15307-86-5]

Aspetto: Polvere cristallina da bianca a leggermente gialla.

Solubilità: solubile in metanolo, leggermente solubile in acqua

Polimorfismo: il principio attivo non presenta polimorfismo.

Il principio attivo diclofenac acido non è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è un doppio contenitore di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Diclofenac Dompé è disponibile in schiuma cutanea contenente il principio attivo alla concentrazione del 3%.

Gli eccipienti sono i seguenti: sodio idrossido, macrogolgliceridi caprilocaprici, lecitina di soia idrogenata, polisorbato 80, alcool benzilico, potassio sorbato, alfa-tocoferolo acetato, profumazione menta/eucalipto, acqua depurata. Il propellente è costituito da una miscela di isobutano; n-butano; propano.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma menta/eucaliptolo e della lecitina di soia idrogenata, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Nessun eccipiente è di origine animale o ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale equivalente anche rispetto alla composizione quali-quantitativa in principio attivo ed eccipienti del medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale. Sono stati forniti dati comparativi in confronto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Diclofenac Dompé è confezionato in un contenitore sotto pressione di alluminio rivestito internamente da resina epossifenolica e chiuso con valvola a tenuta ed erogatore munito di cappuccio.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni con conservazione a temperatura non superiore a 30°C, proteggendo il medicinale dai raggi solari e da una temperatura superiore a 50°C, lontano da qualsiasi fonte di combustione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Diclofenac Dompé è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Diclofenac Dompé dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Diclofenac Dompé contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Diclofenac Dompé è indicato negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 18 anni per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di diclofenac è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di diclofenac è ben conosciuta. Poiché Diclofenac Dompé contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Dicloreum Antinfiammatorio Locale autorizzato in Italia da più di 10 anni ed è somministrato come schiuma cutanea nella stessa composizione del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di nuovi studi clinici.

In ogni caso, a supporto della sicurezza d’uso di Diclofenac Dompé sono stati forniti i risultati di due studi di sicurezza sistemica e tollerabilità locale condotti su volontari sani.

**Efficacia e sicurezza clinica**

A supporto della sicurezza d’uso di Diclofenac Dompé sono stati forniti i risultati di due studi di sicurezza sistemica e tollerabilità locale condotti su volontari sani. Gli stessi studi supportavano la richiesta di AIC del medicinale originatore Dicloreum Antinfiammatorio Locale.

1. STUDIO DI SICUREZZA SISTEMICA

Lo studio di sicurezza sistemica è uno studio aperto, randomizzato, cross-over a due vie, 2 sequenze e 2 periodi condotto su 24 soggetti sani con l’obiettivo di valutare l’entità dell’assorbimento percutaneo dopo singola applicazione di Diclofenac Dompé in confronto a Dicloreum gel (contenente 1% di diclofenac sale sodico).

Lo studio ha valutato anche la tollerabilità sistemica e locale di Diclofenac Dompé dopo applicazione ripetuta (1 volta al giorno per 6 giorni consecutivi) su 6 soggetti che avevano terminato la prima fase dello studio.

Risultati

Tutti volontari sani arruolati nello studio (24 soggetti) hanno completato lo studio e sono stati analizzati.

Lo studio ha dimostrato che l’assorbimento sistemico del principio attivo diclofenac, sia dopo applicazione della schiuma cutanea che del gel, era circa 100 volte inferiore rispetto ai livelli plasmatici che si attendono dopo la somministrazione orale a base di diclofenac.

Rispetto alla tollerabilità sistemica, veniva manifestato un solo evento avverso di entità lieve (mal di testa) in un soggetto trattato con Diclofenac Dompé.

Rispetto alla tollerabilità locale, venivano osservati solo 3 casi di prurito al sito di applicazione, di cui 2 dopo trattamento con Diclofenac Dompé (1 caso evidenziato in un soggetto trattato dopo applicazione ripetuta per 6 giorni).

B) STUDIO DI TOLLERABILITA’ LOCALE

Lo studio di tollerabilità locale è uno studio aperto, non comparativo, condotto al fine di valutare la tollerabilità locale di Diclofenac Dompé in 24 soggetti sani dopo applicazione ripetuta di 50 mg di diclofenac due volte al giorno per 8 giorni.

Nei giorni 1, 2, 3, 6 e 9 (1 giorno dopo l’interruzione del trattamento) venivano valutati eventuali casi di eritema, edema e desquamazione della pelle (segni oggettivi); per tutto il periodo di trattamento, ogni giorno venivano registrati eventuali casi di bruciore e prurito (sintomi soggettivi).

La gravità dei sintomi veniva valutata sulla base di una scala a 5 punti da 0 (assente) a 4 (molto grave).

Risultati

Non veniva riscontrato alcun segno o sintomo oggettivo o soggettivo indicativo di mancata tollerabilità locale per tutti i soggetti, infatti il punteggio ottenuto era sempre pari a 0 per tutti i sintomi in tutti i soggetti.

Relativamente alla tollerabilità sistemica, non veniva riscontrato alcun evento avverso durante lo studio.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Diclofenac Dompé.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Ipersensibilità al diclofenac o ad uno degli eccipienti o all’acido acetilsalicilico, altri FANS o isopropanolo  Attacchi asmatici, infiammazione locale della pelle o della mucosa o orticaria per le seguenti tipologie di pazienti: asmatici, con malattie croniche ostruttive dei bronchi, rinite allergica o infiammazione della mucosa nasale  Fenomeni di sensibilizzazione in seguito all’uso prolungato in applicazione topica di FANS  Reazioni cutanee locali da potassio sorbato( eccipiente del medicinale). |
| Rischi potenziali importanti | Interazione con altri farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche, in particolare a seguito dell’uso protratto ad alte dosi  Effetti indesiderati sistemici a seguito dell’ingestione accidentale della schiuma |
| Informazioni mancanti | Uso al terzo trimestre di gravidanza;  Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 14 anni. |

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Diclofenac Dompé sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Diclofenac Dompé è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Diclofenac Dompé è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

I dati presentati confermano che Diclofenac Dompé e il medicinale di riferimento Dicloreum Antinfiammatorio Locale sono equivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).