

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VOLTAREN 100 mg compresse a rilascio prolungato
VOLTAREN 75 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VOLTAREN 100 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa a rilascio prolungato contiene: Principio attivo: diclofenac sodico 100 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

VOLTAREN 75 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa a rilascio prolungato contiene: Principio attivo: diclofenac sodico 75 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato da 100 mg
Compresse a rilascio prolungato da 75 mg

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 ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Adulti

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100-150 mg (1 compressa a rilascio prolungato di Voltaren 100 mg o 2 compresse a rilascio prolungato di Voltaren 75 mg). In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75-100 mg al giorno.

Qualora i sintomi fossero più marcati durante la notte o al mattino, Voltaren 75 o 100 mg compresse a rilascio prolungato dovrebbe essere assunto preferibilmente la sera.

Popolazioni speciali:

Anziani (65 anni o più)

In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

Voltaren 75 mg e 100 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA I) o significativi fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, preferibilmente durante i pasti e non devono essere frazionate o masticate

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.

- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73m²).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Voltaren è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Voltaren 75 mg e 100 mg compresse a rilascio prolungato è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari). Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. 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.

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi 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.

Anziani

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.

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

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 e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2). 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 acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

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.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare 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 diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, nei 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 diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al 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. Voltaren 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 FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed 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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici

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

Come altri FANS, diclofenac 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 (predisporsi all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse a rilascio prolungato di Voltaren contengono saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Litio: se somministrato insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. 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, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

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 Voltaren in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed 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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei

livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro 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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, 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 a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla 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.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Voltaren 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 (vedere paragrafo 4.4).

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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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.

Dalla ventesima 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, vi sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione 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 diclofenac è utilizzato 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. Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla ventesima settimana gestazionale in poi. Diclofenac deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- disfunzione renale (vedere sopra);
- tossicità cardiopolmonare (con chiusura/restringimento prematuro del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

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.

Conseguentemente, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Voltaren durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico
Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza

	emorragia, stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite).
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro:	edema

* La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die)

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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

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 antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, 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: antinfiammatorio e antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01A B05

Meccanismo d'azione

Voltaren contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, Voltaren risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Le compresse di Voltaren a rilascio prolungato da 75 e 100 mg sono particolarmente utili per i pazienti in cui un dosaggio giornaliero di 75 o 100 mg è appropriato in base al quadro clinico. La possibilità di prescrivere il farmaco in una singola dose giornaliera semplifica notevolmente il trattamento a lungo termine e aiuta ad evitare la possibilità di errori nel dosaggio. Le compresse a rilascio prolungato da 75 mg permettono anche di frazionare in due somministrazioni la dose massima giornaliera di 150 mg.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La quantità di diclofenac immodificato e di metaboliti idrossilati presenti nelle urine dimostrano che la quantità di diclofenac rilasciata e assorbita con una compressa di Voltaren a rilascio prolungato è la stessa di quella di una compressa gastroresistente. Tuttavia la biodisponibilità sistemica di diclofenac rilasciato da una

compressa di Voltaren a rilascio prolungato è in media pari a circa l'82% di quella raggiunta con la stessa dose di diclofenac somministrato con una compressa gastroresistente (a causa probabilmente di un metabolismo di primo passaggio che dipende dalla velocità di rilascio). Come conseguenza del rilascio più lento di principio attivo dalle compresse di Voltaren a rilascio prolungato, le concentrazioni di picco raggiunte sono più basse di quelle osservate dopo somministrazione di compresse gastroresistenti.

Le concentrazioni di picco medie di 0,5 o 0,4 µg/ml (1,6 o 1,25 µmol/l) vengono raggiunte in media 4 ore dopo l'assunzione di una compressa a rilascio prolungato da 100 o 75 mg.

Il cibo non ha alcuna influenza clinicamente rilevante sull'assorbimento e sulla disponibilità sistemica delle compresse di Voltaren a rilascio prolungato.

D'altra parte, si possono osservare concentrazioni plasmatiche medie di 13 ng/ml (40 nmol/l) dopo 24 (16) ore dalla somministrazione di una compressa di Voltaren a rilascio prolungato rispettivamente da 100 (75) mg. La quantità assorbita è proporzionale alla dose somministrata.

Poiché circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato a causa dell'effetto di primo passaggio, l'area sotto la curva (AUC) in seguito a somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si ottiene dopo la somministrazione di una dose equivalente per via parenterale.

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

In corso di trattamento con le compresse a rilascio prolungato da 100 mg somministrate una volta al giorno o con le compresse a rilascio prolungato da 75 mg somministrate due volte al giorno, le concentrazioni di valle sono circa 22 ng/ml o 25 ng/ml (70 nmol/l o 80 nmol/l).

Distribuzione

Legame proteico: il 99,7% di diclofenac è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.

Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dal fluido sinoviale è di 3-6 ore.

2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma, e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-, 4'-idrossi-, 5-idrossi-, 4'-5-diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è di 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore.

Un metabolita, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo. Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti

Non sono state osservate differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo, escrezione del farmaco correlate all'età.

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

In pazienti con epatite cronica, o cirrosi non scompensata la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Voltaren 100 mg compresse a rilascio prolungato: silice colloidale anidra; alcool cetilico; magnesio stearato; povidone; **saccarosio**; ipromellosa; ferro ossido rosso; polisorbato 80; talco; titanio diossido.

Voltaren 75 mg compresse a rilascio prolungato: **saccarosio**; silice colloidale anidra; povidone; magnesio stearato; alcool cetilico; ipromellosa; polisorbato 80; titanio diossido; ferro ossido rosso; talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse a rilascio prolungato da 100 mg: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse a rilascio prolungato da 75 mg: Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC; confezione da 21 compresse a rilascio prolungato da 100 mg.
Blister di PVC/PVDC o PVC/PE/PVDC; confezione da 30 compresse a rilascio prolungato da 75 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse a rilascio prolungato da 100 mg: AIC n° 023181035
Compresse a rilascio prolungato da 75 mg: AIC n° 023181074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Voltaren 100 mg compresse a rilascio prolungato:
Data della prima autorizzazione: 18 giugno 1981
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

Voltaren 75 mg compresse a rilascio prolungato:
Data della prima autorizzazione: 29 gennaio 1997
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VOLTAREN 50 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene: Principio attivo: diclofenac sodico 50 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, olio di ricino poliossidrilato idrogenato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

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 ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Adulti

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 dovrebbe essere generalmente prescritto in 2-3 dosi frazionate. 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. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino a un dosaggio massimo giornaliero complessivo di 150 mg).

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

Voltaren 50 mg compresse gastroresistenti non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA I) o significativi fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, e non devono essere frantumate o masticate. Pertanto, in tutti i casi in cui sia necessario somministrare dosi unitarie da 75 mg, deve essere impiegata un'altra forma farmaceutica di Voltaren.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.4).
Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Voltaren è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Voltaren 50 mg compresse gastroresistenti è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari). Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. 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.

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi 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.

Anziani

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.

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

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 e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disturbi gastrointestinali 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2). 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 acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5). Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza e cautela, poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

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. **Effetti epatici**

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare 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 diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, nei 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 diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al 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. Voltaren 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 FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed 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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici

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

Come altri FANS, diclofenac 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.

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse gastroresistenti di Voltaren contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le compresse gastroresistenti di Voltaren contengono olio di ricino poliossidrilato idrogenato. Può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Litio: se somministrato insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. 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, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

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 Voltaren in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed 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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro 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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, 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 a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla 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.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Voltaren 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 (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di diclofenac nelle donne in gravidanza.

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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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.

Dalla ventesima 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, vi sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione 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 diclofenac è utilizzato 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.

Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione a diclofenac per diversi

giorni dalla ventesima settimana gestazionale in poi. Diclofenac deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- disfunzione renale (vedere sopra);
- tossicità cardiopolmonare (con chiusura/restringimento prematuro del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

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.

Conseguentemente, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Voltaren durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto,

	accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico
Non nota	sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia, stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite).)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro:	edema

* La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die).

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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (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

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 antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, 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: antinfiammatorio e antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, Codice ATC: M01A B05

Meccanismo d'azione

Voltaren contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, Voltaren risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Nel corso di studi clinici Voltaren ha anche mostrato un marcato effetto analgesico nel dolore moderato o severo di origine non reumatica. Studi clinici hanno anche dimostrato che nella dismenorrea primaria Voltaren è in grado di alleviare il dolore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo il passaggio nello stomaco il diclofenac viene completamente assorbito dalle compresse gastroresistenti. Sebbene l'assorbimento sia rapido, il suo inizio può essere ritardato a causa del rivestimento gastroresistente della compressa.

Il valore medio dei picchi di concentrazione plasmatica è di 1,5 µg/ml (5 µmol/l) e si ottiene dopo circa due ore dall'ingestione di una compressa da 50 mg. La quantità assorbita è proporzionale alla dose somministrata.

Il passaggio di una compressa attraverso lo stomaco è più lento quando la somministrazione avviene durante o dopo i pasti rispetto a quando viene effettuata prima dei pasti, ma la quantità di diclofenac assorbita rimane comunque la stessa. Poiché circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato a causa dell'effetto di primo passaggio, l'area sotto la curva (AUC) in seguito a somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si ottiene dopo la somministrazione di una dose equivalente per via parenterale.

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.

La somministrazione nei bambini di dosi equivalenti (esprese in mg/kg di peso corporeo) determina concentrazioni plasmatiche simili a quelle che si osservano negli adulti.

Distribuzione

Legame proteico: il 99,7% di diclofenac è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.

Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dal fluido sinoviale è di 3-6 ore.

2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-,4'-idrossi-,5-idrossi-,4'-5-diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore. Un metabolita, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti

Non sono state osservate differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo, escrezione del farmaco correlate all'età.

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

In pazienti con epatite cronica, o cirrosi non scompensata, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais; magnesio stearato; silice colloidale anidra; **lattosio monoidrato**; cellulosa microcristallina; povidone; carbossimetilamido sodico A; talco; ipromellosa; **olio di ricino poliossidrilato idrogenato**; ferro ossido rosso; ferro ossido giallo; titanio diossido; poliacrilato dispersione 30 per cento copolimero; macrogoli; emulsione antischiuma al silicone.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC; confezione da 30 compresse gastroresistenti da 50 mg.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 023181011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 maggio 1979
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VOLTAREN 50 mg compresse solubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Voltaren 50 mg compresse solubili contiene: Principio attivo: 46,5 mg di diclofenac acido libero, che corrispondono a 50 mg di diclofenac sodico. Eccipienti con effetti noti: olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse solubili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento a breve termine delle seguenti condizioni acute:
Stati dolorosi infiammatori post-operatori e post-traumatici.
Dismenorrea primaria.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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).

Posologia

Adulti

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 2-3 compresse solubili al giorno. Nei casi più lievi sono generalmente sufficienti 2 compresse solubili di Voltaren al giorno. Il dosaggio giornaliero totale dovrebbe essere generalmente suddiviso in 2 o 3 somministrazioni.

Nella dismenorrea primaria, la dose giornaliera, che deve essere adattata individualmente, è generalmente di 1-3 compresse di Voltaren 50 mg compresse solubili. All'inizio somministrare 1-2 compresse e, se necessario, nel corso di successivi cicli mestruali, aumentare la dose fino ad un massimo di 3 compresse al giorno. Il trattamento deve iniziare al comparire dei primi sintomi e, a seconda della sintomatologia, continuare per alcuni giorni.

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

Voltaren 50 mg compresse solubili non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA I) o significativi fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse solubili devono essere sciolte in un bicchiere di acqua, mescolando il liquido per facilitare la dissoluzione della compressa. Bere la soluzione una volta terminato lo scioglimento della compressa. Poiché, dopo aver bevuto la soluzione, una piccola parte di principio attivo può rimanere nel bicchiere, è consigliabile

aggiungere ancora un po' d'acqua al bicchiere e quindi berla. Le compresse solubili non devono essere frazionate o masticate.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Voltaren è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Voltaren 50 mg compresse solubili è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. 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.

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi 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.

Anziani

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.

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

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 e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2). 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 acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5). Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza e cautela, poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

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.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare 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 diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, nei 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 diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al 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. Voltaren 50 mg compresse solubili 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 da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed 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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici

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

Come altri FANS, diclofenac 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.

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Voltaren 50 mg compresse solubili contiene polvere di olio di ricino idrogenato, pertanto può causare gravi reazioni allergiche

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 insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. 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, l'associazione deve essere assunta con

cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

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 Voltaren in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed 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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici aggreganti: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro 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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, 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 a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla 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.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Voltaren 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 (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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.

Dalla ventesima 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, vi sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione 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 diclofenac è utilizzato 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. Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla ventesima settimana gestazionale in poi. Diclofenac deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- disfunzione renale (vedere sopra);

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura/restringimento prematuro del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- 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.

Conseguentemente, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Voltaren durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
-------------	---

Disturbi del sistema immunitario

Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
-------	--

Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
-------------	---

Disturbi psichiatrici

Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
-------------	---

Patologie del sistema nervoso

Comune:	cefalea, capogiri
---------	-------------------

Raro:	sonnolenza
-------	------------

Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
-------------	--

Patologie dell'occhio

Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
-------------	---

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune:	vertigini
---------	-----------

Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico
Non nota	sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia, stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite).
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro:	edema

* La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die).

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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (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

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 antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, 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: antinfiammatorio e antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01A B05

Meccanismo d'azione

Il diclofenac, principio attivo del Voltaren 50 mg compresse solubili, è una molecola non steroidea con spiccata attività antireumatica, analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'infiammazione, del dolore e della febbre.

Effetti farmacodinamici

Le compresse solubili di Voltaren sono caratterizzate dalla rapidità d'azione, che le rende particolarmente adatte per il trattamento di stati dolorosi ed infiammatori acuti, e per i pazienti che presentino difficoltà ad inghiottire le compresse convenzionali.

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato

miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, il diclofenac risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, diminuisce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Il principio attivo è inoltre in grado di alleviare il dolore nella dismenorrea primaria. Voltaren 50 mg compresse solubili si è anche dimostrato in grado di esercitare un marcato effetto analgesico in altre condizioni di dolore moderato e grave.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del diclofenac avviene immediatamente dopo la somministrazione di Voltaren 50 mg compresse solubili, con una biodisponibilità pari all'82% di quella raggiunta con le compresse gastroresistenti. A stomaco vuoto, si ottengono concentrazioni di picco plasmatico medio di circa 1 µg/ml (3 µmol/l) in media 1 ora dopo l'ingestione di una dose di Voltaren 50 mg compresse solubili. La quantità assorbita è proporzionale alla dose.

L'assunzione di compresse solubili durante o immediatamente dopo un pasto non ritarda l'assorbimento, ma, in media, riduce la quantità assorbita di circa il 16% e la concentrazione massima del 50%.

Poiché circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato a causa dell'effetto di primo passaggio, l'area sotto la curva (AUC) in seguito a somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si ottiene dopo la somministrazione di una dose equivalente per via parenterale.

La farmacocinetica rimane inalterata anche per somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si rispettano gli intervalli di somministrazione raccomandati.

Distribuzione

Il diclofenac si lega alle proteine plasmatiche per il 99,7%, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.

Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dal fluido sinoviale è di 3-6 ore.

2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma, e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-,4'-idrossi-,5-idrossi-,4'-5-diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro

dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore. Un metabolita, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo. Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza imm modificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti

Non sono state osservate differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo o escrezione del farmaco correlate all'età.

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

In pazienti con epatite cronica, cirrosi non scompensata, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina; carbossimetilamido sodico A; carmellosa sodica; silice colloidale anidra; olio di ricino idrogenato; talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

10 compresse, confezionate in blister di PVC o di PVC/PE/PVDC.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

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

AIC: 023181086

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 1993;
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VOLTAREN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 3 ml di soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene: Principio attivo: diclofenac sodico 75 mg.
Eccipienti con effetti noti: sodio metabisolfito, alcol benzilico, propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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).

Posologia

Adulti

Voltaren soluzione iniettabile non dovrebbe essere somministrato per più di due giorni; se necessario, il trattamento può essere continuato con Voltaren compresse o supposte.

La posologia è generalmente una fiala da 75 mg al giorno, iniettata per via intramuscolare in profondità nel quadrante supero-esterno della natica.

Eccezionalmente, in casi gravi (per es. coliche), si possono somministrare due iniezioni da 75 mg al giorno (una in ciascuna natica), separate da un intervallo di alcune ore.

Alternativamente è possibile combinare una fiala da 75 mg con altre forme farmaceutiche di Voltaren (per es. compresse, supposte), fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

Voltaren 75 mg/3 ml soluzione iniettabile non deve essere usato in bambini e adolescenti.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA I) o significativi fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per praticare le iniezioni intramuscolari si devono osservare le seguenti istruzioni per evitare danni ad un nervo o ad altri tessuti nel sito d'iniezione (che possono comportare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia, necrosi ed embolia medicamentosa della cute (Sindrome di Nicolau)).

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi. (vedere paragrafo 4.4).

Da somministrare mediante iniezione intramuscolare profonda nel quadrante superiore esterno del gluteo usando una tecnica asettica; ciascuna fiala è monouso. La soluzione deve essere usata subito dopo l'apertura. Per la somministrazione intramuscolare di Voltaren deve essere utilizzata una tecnica di iniezione appropriata e deve essere scelto un ago di lunghezza adeguata (considerando lo spessore del grasso nel gluteo del paziente) per evitare un'involontaria somministrazione sottocutanea del farmaco.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73m²).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Voltaren è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Voltaren 75 mg/3 ml soluzione iniettabile è altresì controindicato in bambini ed adolescenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. 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.

Le istruzioni relative all'iniezione intramuscolare devono essere seguite scrupolosamente per evitare eventi avversi a carico del sito di iniezione, che potrebbero comportare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia, embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau) e necrosi del sito di iniezione.

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi 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.

Anziani

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.

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

Le istruzioni per l'iniezione intramuscolare devono essere seguite rigorosamente, per evitare eventi avversi nel sito di iniezione che possono causare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia e necrosi nel sito di iniezione.

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 e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2). 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 acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

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.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare 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 diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, nei 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 diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al 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. Voltaren deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Reazioni al sito di iniezione

In seguito alla somministrazione di diclofenac per via intramuscolare, sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, tra cui necrosi del sito di iniezione ed embolia medicamentosa della cute, nota anche come sindrome di Nicolau (in particolare dopo somministrazione sottocutanea accidentale). È necessario selezionare l'ago più adeguato e applicare una corretta tecnica di iniezione durante la somministrazione intramuscolare di diclofenac (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

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 FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed 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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici

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

Come altri FANS, diclofenac 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.

Si raccomanda particolare cautela nel caso di utilizzo di Voltaren per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati. Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi.

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Voltaren 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene sodio metabisolfito che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo e alcool benzilico.

Voltaren 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene alcool benzilico che può causare reazioni allergiche. Grandi volumi di alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Voltaren 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 600 mg di propilene glicole per fiala. Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

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 insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. 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, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

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 Voltaren in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed 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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro 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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, 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 a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla 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.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Voltaren 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 (vedere paragrafo 4.4).

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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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.

Dalla ventesima 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, vi sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione 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 diclofenac è utilizzato 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. Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla ventesima settimana gestazionale in poi. Diclofenac deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- disfunzione renale (vedere sopra);

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura/restringimento prematuro del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- 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.

Conseguentemente, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Voltaren durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini

Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico
Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia, stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite).
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione
Raro:	edema, necrosi al sito di iniezione
Infezioni e infestazioni	
Molto raro:	ascesso al sito d'iniezione

*La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die).

Reazioni avverse da esperienza post-marketing

Tabella 2 Reazioni avverse da esperienza post-marketing (frequenza non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni al sito di iniezione

Embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau).

Patologie cardiache

Sindrome di Kounis

Descrizione di reazioni avverse al farmaco selezionate

Eventi Aterotrombotici

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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (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

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 antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio e antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01A B05

Meccanismo d'azione

Voltaren contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

Voltaren ha anche mostrato un marcato effetto analgesico nel dolore moderato o forte di origine non reumatica. In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, Voltaren risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Voltaren soluzione iniettabile è particolarmente utile nel trattamento iniziale delle malattie reumatiche infiammatorie e degenerative, e negli stati dolorosi dovuti ad infiammazione di origine non reumatica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di 75 mg di diclofenac per via intramuscolare, l'assorbimento avviene immediatamente; dopo circa 20 minuti dall'iniezione intramuscolare di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica che è pari a circa 2,5 µg/ml (8 µmoli/l).

La quantità assorbita è proporzionale alla dose.

Dopo somministrazione nell'arco di 2 ore di una dose di 75 mg di diclofenac in infusione endovenosa, il valore medio dei picchi di concentrazione plasmatica è circa 1,9 µg/ml (5,9 µmoli/l). Infusioni più brevi danno picchi di concentrazioni plasmatiche superiori, mentre infusioni più prolungate danno dopo circa 3-4 ore un plateau di concentrazione proporzionale alla velocità di infusione. Al contrario, dopo iniezione intramuscolare o somministrazione delle compresse gastroresistenti o delle supposte, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono velocemente una volta che è stato raggiunto il picco di concentrazione.

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione intramuscolare o somministrazione endovenosa, è circa il doppio rispetto a quella che si ottiene dopo somministrazione di una stessa dose somministrata per via orale o rettale, in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato (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.

Distribuzione

Il 99,7% di diclofenac è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.

Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dal fluido sinoviale è di 3-6 ore.

2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-, 4'-idrossi-,5-idrossi-,4'-5-diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore. Un metabolita, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti

Non sono state osservate differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo, escrezione del farmaco correlate all'età.

Tuttavia, dopo infusione endovenosa della durata di 15 minuti in alcuni pazienti anziani, si osservano concentrazioni plasmatiche più alte del 50% rispetto a quelle attese dai dati su giovani soggetti sani.

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

In pazienti con epatite cronica o, cirrosi non scompensata, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo; **sodio metabisolfito (E223)**; **alcool benzilico**; **propilene glicole (E1520)**; sodio idrossido q.b. a pH 8; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro trasparente; confezione da 5 fiale da 75 mg/3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 023181047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1981

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VOLTAREN 100 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una supposta contiene: Principio attivo: diclofenac sodico 100 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte

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 ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Adulti

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 dovrebbe essere generalmente prescritto in 2-3 dosi frazionate. 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.

Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino a un dosaggio massimo giornaliero complessivo di 150 mg).

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Voltaren 100 mg supposte non deve essere usato in bambini e adolescenti.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA 1) o significativi fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Voltaren è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Voltaren è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le supposte devono essere inserite bene nel retto. Si raccomanda di utilizzare le supposte dopo l'evacuazione delle feci.

Da non somministrare per bocca poiché solo per uso rettale.

Le supposte non devono essere frantumate o suddivise, poiché condizioni di conservazione non corrette possono causare una distribuzione non omogenea della sostanza attiva.

Pertanto, in tutti i casi in cui sia necessario somministrare dosi unitarie inferiori a 100 mg, devono essere impiegate altre forme farmaceutiche di Voltaren (50 mg compresse gastroresistenti, 50 mg compresse solubili o 75 mg compresse a rilascio prolungato).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m²). (vedere paragrafo 4.4).

- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Voltaren è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS). (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Le supposte non devono essere somministrate a pazienti con emorroidi o che siano stati recentemente affetti da proctite.
- Voltaren 100 mg supposte è altresì controindicato in bambini ed adolescenti.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. 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.

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi 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.

Anziani

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.

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

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 e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2). 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 acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

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.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare 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 diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, nei 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 diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al 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. Voltaren 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 FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed 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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici

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

Come altri FANS, diclofenac 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.

Altri effetti

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Litio: se somministrato insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. 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, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

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 Voltaren in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed 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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene le indagini cliniche non sembrano 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.

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 assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro 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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, 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 a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla 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.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Voltaren 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 (vedere paragrafo 4.4).

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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È 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.

Dalla ventesima 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, vi sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione 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 diclofenac è utilizzato 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. Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e restringimento del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla ventesima settimana gestazionale in poi. Diclofenac deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- disfunzione renale (vedere sopra);
- tossicità cardiopolmonare (con chiusura/restringimento prematuro del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

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.

Conseguentemente, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Voltaren durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico,
Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite), proctite
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite, emorroidi

Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	danno reale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	irritazione al sito di applicazione
Raro:	edema

* La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die)

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 (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (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

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 antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio e antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01A B05.

Meccanismo d'azione

Voltaren contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, Voltaren risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Nel corso di studi clinici Voltaren ha anche mostrato un marcato effetto analgesico nel dolore moderato o severo di origine non reumatica. Studi clinici hanno anche dimostrato che nella dismenorrea primaria Voltaren è in grado di alleviare il dolore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del diclofenac dalle supposte è rapido, anche se la velocità di assorbimento è inferiore rispetto a quella che si verifica dopo somministrazione orale delle compresse gastroresistenti. Dopo la somministrazione di una supposta da 50 mg le concentrazioni di picco plasmatiche si ottengono entro circa 1 ora, ma le concentrazioni massime per unità di dose sono circa 2/3 di quelle raggiunte dopo somministrazione delle compresse gastroresistenti. La quantità assorbita è proporzionale alla dose somministrata.

Poiché circa metà del diclofenac è metabolizzata nel fegato a causa dell'effetto di primo passaggio, l'area sotto la curva (AUC) in seguito a somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si ottiene dopo la somministrazione di una dose equivalente per via parenterale.

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.

La somministrazione nei bambini di dosi equivalenti (esprese in mg/kg di peso corporeo) determina concentrazioni plasmatiche simili a quelle che si osservano negli adulti.

Distribuzione

Il 99,7% di diclofenac è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.

Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dal fluido sinoviale è di 3-6 ore.

2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-,4'-idrossi-,5-idrossi-,4'-5-diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore. Un metabolita, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti

Non sono state osservate differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo, escrezione del farmaco correlate all'età.

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

In pazienti con epatite cronica o cirrosi non scompensata, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Gliceridi semisintetici solidi.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Striscia di alluminio politenato; confezione da 10 supposte.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 023181023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 maggio 1979

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO