

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 50 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI  
DICLOREUM 100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse gastroresistenti 50 mg:  
Principio attivo: Diclofenac sodico 50 mg

Compresse a rilascio prolungato 100 mg:  
Principio attivo: Diclofenac sodico 100 mg

Eccipiente con effetti noti:  
Compresse gastroresistenti 50 mg: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti  
Compresse a rilascio prolungato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattie reumatiche a localizzazione articolare: artrite reumatoide, osteoartrosi.  
Malattie reumatiche a localizzazione extra-articolare: periartriti, borsiti, tendiniti, miositi, lombosciatalgie.  
Flogosi ed edemi di origine post-traumatica.

#### 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### *Adulti*

*Compresse gastroresistenti 50 mg:*  
Terapia d'attacco: 1 compressa, 3 volte al giorno.  
Terapia protratta: 1 compressa 2 volte al giorno (mattina e sera); è possibile in alcuni casi una ulteriore riduzione della posologia.  
DICLOREUM deve essere somministrato durante o dopo i pasti (colazione e cena).

*Compresse a rilascio prolungato 100 mg:*  
1 compressa al giorno, dopo colazione.

Sono disponibili formulazioni rettali di DICLOREUM; la terapia rettale può essere associata alla terapia orale: 1 supposta, preferibilmente alla sera ed 1 compressa da 50 mg di DICLOREUM alla colazione del mattino.

## *Anziani*

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

## *Bambini e adolescenti*

DICLOREUM non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).
- 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).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), il DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

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

#### *Informazioni generali*

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

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

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace. 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, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

#### *Lattosio*

Le compresse gastroresistenti di DICLOREUM contengono lattosio e quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### *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 anche 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).

### *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. DICLOREUM 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.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

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

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

### *Effetti ematologici*

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono 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.

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

### *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 DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

## **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 DICLOREUM 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 risparmiatori di potassio 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 poichè la somministrazione concomitante 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. E' raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac, 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexate poichè 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.

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

dovuti all'inibizione del metabolismo dello stesso.

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

##### Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. 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.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

*il feto a:*

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

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

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

Conseguentemente, il 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 DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

##### Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM 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 anche paragrafo 4.4).

#### **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**

#### 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.

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>	
Molto raro:	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	colite ischemica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune:	eruzione cutanea
Raro:	orticaria
Molto raro:	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica

	(sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Molto raro:	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Raro:	edema
Molto raro:	astenia

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio ed antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate – codice ATC: M01AB05.

##### Meccanismo d'azione

DICLOREUM 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 di DICLOREUM 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, DICLOREUM 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 DICLOREUM 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 DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento del prodotto dopo somministrazione orale e rettale è completo e la concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

I picchi dei livelli sierici compaiono entro 90 minuti con le forme orali, entro 30 minuti con le supposte ed alla 6<sup>a</sup> ora dopo somministrazione della forma ritardo.

Il prodotto ha un legame sieroproteico del 99,7%, viene metabolizzato a livello epatico ed escreto in parte (2/3) per via renale ed il rimanente con la bile e con le feci.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### 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).

### Diclofenac

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto dimostra, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto (tossicità cronica). I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Comprese gastroresistenti 50 mg*

Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, cellulosa acetato ftalato, dietile ftalato, titanio diossido, povidone

#### *Comprese a rilascio prolungato 100 mg*

Talco, etilcellulosa, magnesio stearato, povidone, idrossipropilcellulosa, dietile ftalato, titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 3 anni.

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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

*Compresse gastroresistenti 50 mg:*

Astuccio di cartone da 30 compresse contenente 2 blister da 15 cpr. Cadauno

*Compresse a rilascio prolungato 100 mg:*

Astuccio di cartone da 20 compresse contenente 2 blister da 10 cpr. cadauno

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

ALFA WASSERMANN S.p.A.  
Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*30 compresse gastroresistenti 50 mg:* A.I.C. n° 024515049

*20 compresse a rilascio prolungato 100 mg:* A.I.C. n° 024515088

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

*30 compresse gastroresistenti 50 mg:*

Data prima autorizzazione: 23.01.82

Data Rinnovo: 01.06.2010

*20 compresse a rilascio prolungato 100 mg:*

Data prima autorizzazione: 23.02.85

Data Rinnovo:

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: diclofenac sodico 150 mg  
Eccipiente con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattie reumatiche a localizzazione articolare: artrite reumatoide, osteoartrosi.  
Malattie reumatiche a localizzazione extra-articolare: periartriti, borsiti, tendiniti, miositi, lombosciatalgie.  
Flogosi ed edemi di origine post-traumatica.

#### 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### *Adulti*

1 capsula da 150 mg per uso orale al giorno, dopo colazione.

##### *Bambini e adolescenti*

DICLOREUM non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

##### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione del dosaggio sopra indicato.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).
- 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).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

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

##### *Informazioni generali*

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

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

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace. 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, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

##### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

###### *Saccarosio*

Le capsule a rilascio prolungato di DICLOREUM contengono saccarosio e quindi non sono raccomandate in pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrali isomaltasi.

##### *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 anche 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).

### *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. DICLOREUM 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.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

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

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

#### *Effetti ematologici*

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono 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.

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

#### *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 DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

### **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 DICLOREUM 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 risparmiatori di potassio 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 poiché la somministrazione concomitante 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).

*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.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

*il feto a:*

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

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

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

Conseguentemente, il 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 DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM 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 anche paragrafo 4.4).

### **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.

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune:	cefalea, capogiri

Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>	
Molto raro:	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	colite ischemica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune:	eruzione cutanea
Raro:	orticaria
Molto raro:	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto raro:	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Raro:	edema
Molto raro:	astenia

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio

del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio ed antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate – codice ATC: M01AB05.

### Meccanismo d'azione

DICLOREUM 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 di DICLOREUM 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, DICLOREUM 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 DICLOREUM 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 DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

La preparazione DICLOREUM in capsule a rilascio prolungato possiede particolari caratteristiche in quanto i granuli, in essa contenuti, sono idonei a ricoprire e proteggere il principio attivo onde evitarne il contatto immediato e diretto con la mucosa gastrica e favorirne il lento rilascio.

La formulazione capsule a rilascio prolungato consente pertanto la monosomministrazione di una dose giornaliera di diclofenac sodico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento completo per os.

Tempo di emivita: 5,023 h

Escrezione urinaria (media): 5,2% dopo le prime 24 ore

Legame sieroproteico: 99,7%

Picco plasmatico del prodotto dopo 240 minuti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### 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).

### Diclofenac

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto dimostra, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto.

### TOSSICITA' ACUTA

-----	
Forma di somministrazione	orale
-----	
DL50 ratto 840 mg/kg	
DL50 topo 862 mg/kg	
-----	

Anche gli studi di tossicità cronica confermano la bassa tossicità di DICLOREUM. Il farmaco somministrato alle dosi di 50 mg/kg per os non ha evidenziato alterazioni nei parametri ematochimici ed ematologici, nè variazioni nello stato macro-microscopico dei principali organi. I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais), macrogol 4000, paraffina solida, polimeri dell'acido metacrilico, talco, gelatina, indigotina (E132).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone da 20 capsule contenente 2 blister da 10 cps. cadauno

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

ALFA WASSERMANN S.p.A.  
Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)

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

A.I.C. n° 024515114

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

Data prima autorizzazione: 15.11.94

Data Rinnovo:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 50 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 50 mg contiene:

Principio attivo: Diclofenac idrossietilpirrolidina: 65 mg (pari a Diclofenac sodico 50 mg)

Eccipienti con effetti noti: aspartame, sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento sintomatico di episodi dolorosi acuti nel corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia (artrosi a varia localizzazione, artrite reumatoide, artropatia gottosa, periartriti, fibromiositi, lombalgie).

#### 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### Adulti

Una bustina disciolta in 1/2 bicchiere d'acqua, 2 volte al dì, a stomaco pieno (a colazione ed a cena); l'uso del prodotto andrà limitato al trattamento a breve termine degli stati dolorosi acuti (vedi indicazioni), per un eventuale proseguimento della terapia andranno utilizzate le altre preparazioni disponibili del DICLOREUM (compresse e supposte).

##### Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione del dosaggio sopra indicato.

##### Bambini e adolescenti

Dicloream non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antiinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).

- 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).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Per la presenza di aspartame è controindicato in caso di fenilchetonuria.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

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

##### *Informazioni generali*

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

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

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace.

*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, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

##### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

###### *Aspartame*

Questo medicinale contiene una sorgente di fenilalanina e può quindi essere dannoso per pazienti affetti da fenilchetonuria.

###### *Sorbitolo*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

##### *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 anche 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).

#### *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. DICLOREUM 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.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

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

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

### *Effetti ematologici*

L'uso di DICLOREUM granulato per soluzione orale è raccomandato solo per trattamenti a breve termine.

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.

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

### *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 DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

## **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 DICLOREUM 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 risparmiatori di potassio 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 poichè la somministrazione concomitante 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.)

*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 poichè 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.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

sviluppo embrio/fetale.

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

*il feto a:*

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

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

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

Conseguentemente, il 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 DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM 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 anche paragrafo 4.4).

#### **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.

#### **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.

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi

<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b><i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i></b>	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
<b><i>Patologie cardiache</i></b>	
Molto raro:	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	colite ischemica
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Comune:	eruzione cutanea
Raro:	orticaria
Molto raro:	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Molto raro:	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Raro:	edema

Molto raro:	astenia
-------------	---------

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 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

DICLOREUM Granulare per sospensione orale in bustine contiene il principio attivo Diclofenac idrossietilpirrolidina (DIEP) - nuovo sale di Diclofenac - che esplica una spiccata azione antiflogistica-analgésica favorita dalla maggiore solubilità del principio attivo.

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio ed antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate – codice ATC: M01AB05.

### Meccanismo d'azione:

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

Il diclofenac sale di idrossietilpirrolidina, peraltro, come tutti i sali, una volta disciolto in acqua si dissocia ionizzandosi e pertanto anche con questo sale il principio attivo è sempre disponibile come ione diclofenamico.

Il nuovo sale di idrossietilpirrolidina di Diclofenac, ha una solubilità in acqua molto più elevata (sempre > 25%) di quella del sale sodico, il che consente di accelerare la disponibilità del principio attivo nell'apparato gastroenterico e di renderlo più precocemente idoneo ad esplicare la propria

azione farmacologica.

### Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche di DICLOREUM 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, DICLOREUM 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 DICLOREUM 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 DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Gli studi di biodisponibilità nel volontario sano hanno messo in evidenza una netta diversità nella cinetica di assorbimento del sale di idrossietilpirrolidina rispetto al sale sodico: il primo infatti induce concentrazioni ematiche efficaci di Diclofenac già dopo 15 minuti, il secondo dopo circa 1 ora.

Per quanto riguarda invece il tempo di emivita, i valori di concentrazione ematica al picco ed i tempi di eliminazione, i due sali di Diclofenac si sono dimostrati bioequivalenti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *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).

### *Diclofenac*

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto ha dimostrato, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia nei trattamenti acuti che in quelli cronici.

Somministrato alla dose di 50 mg/Kg/os non ha evidenziato alterazioni dei parametri ematochimici ed ematologici, nè variazioni dello stato macro-microscopico dei principali organi.

I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Aspartame, sodio citrato, povidone, aroma pompelmo, sorbitolo.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

Astuccio di cartone contenente 20 bustine in accoppiato a 3 strati (carta / alluminio / polietilene) termosaldate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

ALFA WASSERMANN S.p.A.  
Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)

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

A.I.C. n° 024515138

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

Data prima autorizzazione: 15.11.94  
Data Rinnovo:

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 50 MG SUPPOSTE  
DICLOREUM 100 MG SUPPOSTE

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Supposte 50 mg:

ogni supposta contiene: principio attivo: Diclofenac sodico 50 mg  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Supposte 100 mg:

ogni 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

Malattie reumatiche a localizzazione articolare: artrite reumatoide, osteoartrosi.  
Malattie reumatiche a localizzazione extra-articolare: periartriti, borsiti, tendiniti, miositi, lombosciatalgie.  
Flogosi ed edemi di origine post-traumatica.

#### 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### *Adulti*

Supposte 50 mg: 1 - 3 supposte al giorno.  
Supposte 100 mg: 1 supposta, 1 - 2 volte al giorno.

La terapia rettale può essere associata alla terapia orale: 1 supposta, preferibilmente alla sera ed 1 compressa da 50 mg di DICLOREUM alla colazione del mattino.

##### *Anziani*

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

##### *Bambini e adolescenti*

DICLOREUM non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antiinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).
- 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).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4)
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazione dell'emopoiesi.
- Proctite.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (<14 anni).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### *Informazioni generali*

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

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

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace.

*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, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

##### *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 anche 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).

### *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. DICLOREUM 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.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

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

Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace.

La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

#### *Effetti ematologici*

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono 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.

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

#### *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 DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

### **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 DICLOREUM 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 risparmiatori di potassio 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 poiché la somministrazione concomitante 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.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

*il feto a:*

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

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

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

Conseguentemente, il 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 DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM 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 anche paragrafo 4.4).

### **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**

#### **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.

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)

<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b><i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i></b>	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
<b><i>Patologie cardiache</i></b>	
Molto raro:	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	colite ischemica
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Raro:	orticaria
Molto raro:	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Molto raro:	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Comune:	irritazione al sito di applicazione

Raro:	edema, tenesmo
Molto raro:	astenia

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio ed antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate – codice ATC: M01AB05.

### Meccanismo d'azione

DICLOREUM 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 di DICLOREUM 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, DICLOREUM 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 DICLOREUM 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 DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento del prodotto dopo somministrazione orale e rettale è completo e la concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

I picchi dei livelli sierici compaiono entro 90 minuti con le forme orali, entro 30 minuti con le supposte ed alla 6<sup>a</sup> ora dopo somministrazione della forma ritardo.

Il prodotto ha un legame sieroproteico del 99,7%, viene metabolizzato a livello epatico ed escreto in parte (2/3) per via renale ed il rimanente con la bile e con le feci.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *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).

### Diclofenac

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto dimostra, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto (tossicità cronica).

I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Supposte 50 mg – 100 mg***

Gliceridi semisintetici liquidi, cellulosa microcristallina, gliceridi semisintetici solidi.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro:3 anni.

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

DICLOREUM 50 mg supposte: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

DICLOREUM 100 mg supposte: conservare a temperatura non superiore a 30°C.

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

***Supposte 50 mg – 100 mg:*** Astuccio di cartone da 10 supposte contenente 2 alveoli da 5 supposte cadauno

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

ALFA WASSERMANN S.p.A.  
Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*10 supposte 50 mg:* A.I.C. n° 024515052  
*10 supposte 100 mg:* A.I.C. n° 024515064

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

*10 supposte 50 mg:*  
Data prima autorizzazione: 27.01.82  
Data Rinnovo:

*10 supposte 100 mg:*  
Data prima autorizzazione: 23.01.82  
Data Rinnovo:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 75 MG/3 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ogni fiala contiene:

principio attivo: Diclofenac sodico 75 mg

eccipiente con effetti noti: sodio metabisolfito

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 atto nel 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### *Adulti*

1 fiala da 75 mg al giorno per via intramuscolare, iniettata profondamente nella natica a livello del quadrante supero esterno (cambiare la parte). Nei casi gravi, 2 iniezioni al giorno, passando appena possibile alle compresse o alle supposte.

Il prodotto deve essere somministrato esclusivamente negli adulti.

##### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione del dosaggio sopra indicato.

##### *Bambini e adolescenti*

DICLOREUM non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).

- 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).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### *Informazioni generali*

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

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

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace. 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, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

##### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Il sodio metabisolfito presente nella soluzione iniettabile può anche provocare isolate gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Questo farmaco non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo **stretto controllo del medico**. Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale, che pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi.

L'eventuale impiego del farmaco per più prolungato periodo di trattamento è consentito solo negli ospedali e case di cura.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione asepsi ed antisepsi.

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 anche 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).

#### *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. DICLOREUM 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.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

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

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

#### *Effetti ematologici*

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono 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.

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

Si raccomanda particolare cautela quando diclofenac è utilizzato per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati.

#### *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 DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

### **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 DICLOREUM 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 risparmiatori di potassio 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 poichè la somministrazione concomitante 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 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 poichè 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.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

*il feto a:*

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

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

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

Conseguentemente, il 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 DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM 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 anche paragrafo 4.4).

#### **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.

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.

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi

<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b><i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i></b>	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
<b><i>Patologie cardiache</i></b>	
Molto raro:	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	colite ischemica
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Comune:	eruzione cutanea
Raro:	orticaria
Molto raro:	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Molto raro:	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Comune:	reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione,

	indurimento al sito di iniezione
Raro:	edema
Molto raro:	astenia
<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	
Molto raro:	ascesso al sito d'iniezione
Non nota:	necrosi nel sito di iniezione

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **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 ed antireumatico non steroideo, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate – codice ATC: M01AB05.

### Meccanismo d'azione

DICLOREUM 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 di DICLOREUM 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, DICLOREUM 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 DICLOREUM 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 DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

La concentrazione plasmatica è dose dipendente.

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

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

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### *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).

### *Diclofenac*

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto dimostra, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto.

### TOSSICITÀ ACUTA

Forma di somministrazione	iniettiva
DL50 ratto > 225 mg/kg	
DL50 topo > 250 mg/kg	

Anche gli studi di tossicità cronica confermano la bassa tossicità di diclofenac sodico. I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, alcool benzilico, sodio idrossido, sodio metabisolfito, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

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

### 6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni.

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

Conservare al riparo dalla luce e dal calore.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

Astuccio di cartone contenente una vaschetta di PVC da 6 fiale in vetro scuro.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

ALFA WASSERMANN S.p.A.  
Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)

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

A.I.C. n° 024515076

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

Data prima autorizzazione: 25.06.83

Data rinnovo: 01.06.2010

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