

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 50 mg compresse
DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 150 mg capsule a rilascio prolungato
DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 50 mg contiene:

Principio attivo: Diclofenac sodico 50 mg

Ogni capsula a rilascio prolungato da 150 mg contiene:

Principio attivo: Diclofenac sodico 150 mg

Ogni fiala da 75 mg/3 ml contiene:

Principio attivo: Diclofenac sodico 75 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Capsule a rilascio prolungato

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Compresse, capsule a rilascio prolungato:

Malattie reumatiche infiammatorie e degenerative quali:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismi non articolari.

Stati dolorosi da flogosi di origine non reumatica o a seguito di un trauma.

Tattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

Soluzione iniettabile: nel trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Compresse, capsule a rilascio prolungato:

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100-150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75-100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg).

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50-150 mg, inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50-100 mg, e se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni. Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, preferibilmente prima dei pasti. Nel trattamento di pazienti anziani il dosaggio deve essere attentamente stabilito dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione della dose sopraindicata.

Soluzione iniettabile:

La posologia è generalmente una fiala al giorno, iniettata per via intramuscolare e in profondità nel quadrante supero-esterno della natica. Eccezionalmente, in casi gravi (coliche) si possono somministrare due iniezioni al giorno (una in ciascuna natica) separate da un intervallo di alcune ore. Alternativamente è possibile combinare una fiala con altre forme di diclofenac fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

Il diclofenac soluzione iniettabile non dovrebbe essere somministrato per più di due giorni; se necessario, il trattamento può essere continuato con diclofenac compresse o supposte. L'uso del prodotto va limitato agli adulti. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS 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, grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), il diclofenac è anche controindicato in pazienti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato nel caso il paziente soffra di gravi turbe gastroenteriche, in corso di terapia diuretica intensiva, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in caso di alterazioni dell'emopoiesi del sangue, in corso di trattamento concomitante con anticoagulanti in quanto ne potenzia l'azione.

- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- Le supposte non devono essere somministrate a pazienti con emorroidi o che siano stati recentemente affetti da proctite.
- Diclofenac non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 14 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la minima dose efficace per la minima durata necessaria (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.

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, diclofenac 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 del diclofenac in caso di ipoperfusione renale, insufficienza renale, fenomeni tromboembolici all'anamnesi, in pazienti in trattamento con diuretici e in quelli reduci da interventi chirurgici maggiori, nonché in pazienti in età avanzata.

Diclofenac soluzione iniettabile non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre superati i primi due giorni di terapia, sarebbe opportuno passare all'impiego di preparazioni di uso non parenterale che, pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti indesiderati, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi. L'eventuale impiego delle fiale per un più prolungato periodo di trattamento è consentito solo negli ospedali e case di cura.

L'uso delle fiale in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione (vedere paragrafo 4.6).

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e 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.

Le compresse di diclofenac 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.

Le capsule a rilascio prolungato di diclofenac 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 sucralasi isomaltasi.

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

Diclofenac soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bimbi prematuri o neonati. L'alcool benzilico può causare reazioni tossiche ed anafilattoidi in lattanti e bambini fino a 3 anni.

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 o 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, l'uso del 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 (GI) 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 sanguinamento. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali.

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 dovrebbe essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace. L'uso concomitante di agenti protettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono l'uso concomitante di medicinali contenenti basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale.

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

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

Anche in pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza medica e cautela (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 loro 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 diclofenac 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 renale, storia di ipertensione, negli anziani, in 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 pre-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. Diclofenac Alfa Wasserman 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 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 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 raccomandati controlli della crasi ematica.

Come altri FANS, diclofenac ad alte dosi può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica. Pazienti con difetti di emostasi devono essere attentamente monitorati.

Asma preesistente

In pazienti con asma, rinite allergica stagionale, rigonfiamento della mucosa nasale (p. es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/ asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

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

Per la 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.

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 in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di litio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di digossina. 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. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e 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 con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Altri FANS e corticosteroidi: l'uso concomitante di diclofenac e di altri antinfiammatori non steroidei sistemici o corticosteroidi può aumentare l'incidenza 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 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 somministrato insieme ad antidiabetici orali senza che ne influenzi l'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.

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

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il 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.

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 stesso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine 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 ed 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 deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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. Pertanto, diclofenac non deve essere somministrato durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di diclofenac 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.

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

I pazienti nei quali si fossero verificati disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac dovrebbero astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate nella seguente tabella 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: non può essere stimata dai dati disponibili.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock).
Molto raro	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea, capogiri
Raro	sonnolenza
Molto raro	parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
Patologie dell'occhio	
Molto raro	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	vertigini
Molto raro	tinnito, peggioramento dell'udito.
Patologie cardiache	
Molto raro	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Patologie vascolari	
Molto raro	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite
Patologie gastrointestinali	

Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o 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
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento delle transaminasi.
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici.
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	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, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione.
Raro	Irritazione al sito di applicazione Edema
Infezioni ed infestazioni	
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.

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 FANS, 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 i FANS, 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: Antinfiammatori ed antireumatici non steroidei - Codice ATC: M01AB05.

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

- Analgesia: allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75 - 150 mg), acido acetilsalicilico (3 - 5 g).
- Flogosi e infiammazione: si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì.

Il meccanismo d'azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine e, in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento per os: completo

Picco dei livelli sierici: entro due ore

Legame proteico: 99,7% (albumine)

Metabolismo: epatico, 40% biotrasformato nel primo passaggio epatico

Eliminazione: 2/3 renale, 1/3 biliare (metaboliti glicuroconjugati)

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

La concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

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

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

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2 - 4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il T_{1/2} apparente per l'eliminazione dai fluidi

sinoviali è di 3 - 6 ore.

Tuttavia, dopo solo 4 o 6 ore le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nei fluidi sinoviali che nel plasma e rimangono più alte fino a 12 ore.

La biotrasformazione del diclofenac sodico coinvolge parzialmente il meccanismo di glicuronazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glicuronazione.

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

Non vi sono differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco età-dipendenti.

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

In caso di insufficienza epatica (epatiti croniche, cirrosi non scompenstate), la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza disturbi epatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute ad eccezione di quanto riportato nel paragrafo 4.8. Il prodotto non ha dimostrato di essere genotossico né cancerogeno. In particolare la tossicità acuta (DL50) è stata:

nel topo per os: 1.300 mg/Kg dopo 48 ore: 231 mg/Kg dopo 15 gg.

nel ratto per os: 1.500 mg/Kg dopo 48 ore: 233 mg/Kg dopo 15 gg.

nella cavia per os: 1.250 mg/Kg dopo 48 ore.

La tossicità cronica nei trattamenti per os di 90 giorni nel ratto (dosi di 0,5 e 2 mg/Kg/die) è risultata praticamente nulla.

Dosi di 5 e 15 mg/Kg/die, somministrate per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 50 mg Compresse

Cellulosa microcristallina, lattosio, amido di mais, magnesio stearato, cellulosa acetofalato, dietilftalato, titanio biossido, polivinilpirrolidone.

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 150 mg Capsule a rilascio prolungato

Saccarosio, amido di mais, polietilenglicole 4000, paraffina solida, polimeri dell'acido metacrilico, talco, gelatina, eritrosina (E127), indigotina (E132).

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 75 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

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

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

- **Comprese, capsule a rilascio prolungato, soluzione iniettabile:** 3 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Soluzione iniettabile: conservare al riparo dalla luce e dal calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 50 mg Compresse: astuccio di cartone da 30 compresse contenente 2 blister da 15 cpr. cadauno

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 150 mg Capsule a rilascio prolungato: astuccio di cartone da 20 capsule contenente 2 blister da 10 cps. cadauno

DICLOFENAC ALFA WASSERMANN 75 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare: astuccio di cartone contenente una vaschetta di PVC da 6 fiale in vetro scuro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERMANN S.P.A.
Via E. Fermi n. 1
65020 Alanno (PE)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse mg 50:	A.I.C. n° 033612033
20 capsule a rilascio prolungato mg 150:	A.I.C. n° 033612058
6 fiale da 75 mg/3 ml:	A.I.C. n° 033612096

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/11/1999 – 18/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO