

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Hexal 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 3 ml di soluzione iniettabile contiene 75 mg di diclofenac sodico
Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Per praticare le iniezioni intramuscolari si devono osservare le seguenti istruzioni per evitare danni ad un nervo o ad altri tessuti nel sito d'iniezione (che possono comportare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia necrosi) e embolia della cute per uso di farmaci (Sindrome di Nicolau)). Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi (vedere paragrafo 4.4).

Da somministrare mediante iniezione intramuscolare profonda nel quadrante superiore esterno del gluteo usando una tecnica asettica; ciascuna fiala è monouso. La soluzione deve essere usata subito dopo l'apertura. Si deve usare una tecnica di iniezione e una lunghezza dell'ago (considerando lo spessore del grasso nel gluteo del paziente) appropriate per evitare la somministrazione sottocutanea involontaria di un'iniezione di Diclofenac Hexal.

Popolazione generale adulti

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

La posologia è generalmente una fiala da 75 mg al giorno, iniettata per via intramuscolare in profondità nel quadrante supero-esterno della natica. Eccezionalmente, in casi gravi (per es. coliche), si possono somministrare due iniezioni da 75 mg al giorno (una in ciascuna natica) separate da un intervallo di alcune ore. Alternativamente è possibile combinare una fiala con altre forme farmaceutiche di Diclofenac HEXAL (per es. compresse, supposte), fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

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

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

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

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

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

Compromissione renale

Diclofenac Hexal è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose.

Si raccomanda cautela quando Diclofenac Hexal è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Diclofenac Hexal è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose.

Si raccomanda cautela quando Diclofenac Hexal è somministrato a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Anziani: sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace. Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al diclofenac.

Come altri FANS, Diclofenac Hexal può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

Le istruzioni 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 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 storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione e negli anziani, il trattamento deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di agenti protettivi (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 medicinali che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica.

Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi 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 Hexal deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Reazioni al sito di iniezione

Sono state riportate reazioni al sito di iniezione dopo la somministrazione intramuscolare di Diclofenac, incluse necrosi al sito di iniezione ed embolia della cute per uso di farmaci, anche conosciuta come Sindrome di Nicolau (particolarmente dopo una somministrazione sottocutanea involontaria). Una scelta dell'ago e una tecnica di iniezione appropriate devono essere utilizzate durante la somministrazione i.m. di Diclofenac (vedere paragrafo 4.2).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I) poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/di) e al trattamento a lungo termine.

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

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

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

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

Effetti ematologici

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

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

Asma preesistente

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

Si raccomanda particolare cautela nel caso di utilizzo di Diclofenac Hexal per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati.

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

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 0.7 mg di sodio per dose, meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Questo medicinale contiene alcool benzilico (120 mg per dose) pertanto non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età. L'alcol benzilico, che può causare reazioni allergiche. Grandi volumi di alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

Diuretici ed agenti antipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. Quindi, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Diclofenac Hexal 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 medicinali diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene le indagini cliniche non sembrino indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitantemente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti. Dai dati delle sperimentazioni cliniche non vi sia *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.

Metotrexato: 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, diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza; tuttavia i dati complessivi non sono conclusivi. 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 embrionale-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.

E' stato osservato il rischio di compromissione renale fetale con consecutiva oligo idroamnios quando i FANS (diclofenac incluso) sono utilizzati dalla ventesima settimana di gravidanza in poi.

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);

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 è escreto nel latte materno in piccole quantità. Si raccomanda pertanto di non somministrare Diclofenac Hexal durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac Hexal 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 sono elencate per frequenza, 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.

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

	reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	Infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico
Non Nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	
Molto raro:	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	asma (compresa dispnea)
Molto raro:	polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune:	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, diminuzione dell'appetito.
Raro:	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite)
Molto raro:	colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro:	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	rash
Raro:	orticaria
Molto raro:	dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme,

	sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	Danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione
Raro:	edema, necrosi al sito di iniezione
Infezioni e infestazioni	
Molto raro:	ascesso al sito d'iniezione

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

Reazioni avverse da esperienza post-marketing (frequenza non nota)

La seguente reazione avversa è derivata dall'esperienza post-marketing con Diclofenac. Visto che questa reazione è stata riportata spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo affidabile la sua frequenza e pertanto è categorizzata come non nota.

Tabella 2 Reazioni avverse da esperienza post-marketing (frequenza non nota)

Reazioni al sito di iniezione

Embolia della cute per uso di farmaci (sindrome di Nicolau).

Patologie cardiache

Sindrome di Kounis

Descrizione di reazioni avverse al farmaco selezionate

Eventi Aterotrombotici

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o

convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico.

In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal 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.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

La quantità assorbita è proporzionale alla dose.

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

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione intramuscolare o somministrazione endovenosa, è circa il doppio rispetto a quella che si ottiene dopo somministrazione di una stessa

dose somministrata per via orale o rettale, in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato (effetto di primo passaggio). Il profilo farmacocinetico rimane immutato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Caratteristiche nei pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

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

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

N-acetilcisteina, alcool benzilico, glicole propilenico, mannitolo, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenere al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola contenente 5 fiale da 3 ml da 75 mg. Fiale di vetro incolore da 3 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.

- Largo U. Boccioni 1 - 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 032786042 - 75 mg/3 ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 3 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1999

Data del rinnovo più recente: Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Hexal 25 mg compresse gastroresistenti
Diclofenac Hexal 50 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diclofenac Hexal 25 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa gastroresistente contiene 25 mg di diclofenac sodico di cui 1,8 mg di sodio.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 15 mg per compressa, sodio carbossimetilamido 4mg per compressa

Diclofenac Hexal 50 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa gastroresistente contiene 50 mg di diclofenac sodico di cui 3,6 mg di sodio.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 30 mg per compressa, sodio carbossimetilamido 8 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismo extra-articolare

Stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Popolazione generale – adulti

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100 - 150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero dovrebbe essere generalmente prescritto in 2 - 3 dosi frazionate.

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50 - 150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50 - 100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno.

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

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

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

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

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

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

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

Compromissione renale

Diclofenac Hexal è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando Diclofenac Hexal è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Diclofenac Hexal è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)
- Insufficienza renale (GFR <15 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.4)
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Diclofenac Hexal è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri medicinali antinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Diclofenac Hexal compresse gastroresistenti è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Anziani: sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace. Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al diclofenac.

Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

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

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

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

Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di tossicità GI in pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione e negli anziani, il trattamento deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza e cautela, poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica.

Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Diclofenac Hexal deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I) poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/di) e al trattamento a lungo termine.

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione. Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

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

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

Effetti ematologici

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

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

Asma preesistente

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

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa cioè essenzialmente “senza sodio”.

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 Diclofenac Hexal 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 medicinali diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiipiastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene le indagini cliniche non sembrino indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitantemente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici: gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può essere assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro effetto clinico. Tuttavia sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

Metotrexato: diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexato aumentandone i livelli. E' 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, diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

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

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

4.6 Fertilità, Gravidanza e Allattamento

Gravidanza

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

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

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza; tuttavia i dati complessivi non sono conclusivi. 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.

È stato osservato il rischio di compromissione renale fetale con consecutiva oligo idroamnios quando i FANS (diclofenac incluso) sono utilizzati dalla ventesima settimana di gravidanza in poi.

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);

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 Diclofenac Hexal durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac Hexal 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 sono elencate per frequenza, 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.

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico.

In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

Dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente tossico si può considerare l'utilizzo di carbone attivo, mentre dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita si può considerare uno svuotamento gastrico (p. es. vomito, lavanda gastrica).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal 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, Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal è in grado di alleviare il dolore

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Il passaggio di una compressa attraverso lo stomaco è più lento quando la somministrazione avviene durante o dopo i pasti rispetto a quando viene effettuata prima dei pasti, ma la quantità di diclofenac assorbita rimane comunque la stessa.

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

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

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

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Caratteristiche nei pazienti

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

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

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, calcio fosfato bivalente, cellulosa microcristallina, amido di mais, sodio carbossimetilamido, magnesio stearato, silice colloidale.

Rivestimento della compressa: "Eudragit L" 30D, trietilcitrato, talco, titanio diossido, ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Diclofenac Hexal 50 mg compresse gastroresistenti: 18 mesi. Diclofenac Hexal 25 mg compresse gastroresistenti: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Diclofenac Hexal 50 mg compresse gastroresistenti:

Conservare a temperatura inferiore a 25°C .

Diclofenac Hexal 25 mg compresse gastroresistenti:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di polipropilene/alluminio o PVC/alluminio con chiusura a prova di bambino, contenente 60 e 30 compresse gastroresistenti da 25 mg e da 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A. - Largo U. Boccioni 1 - 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 032786016 - 25 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse gastroresistenti

AIC n. 032786028 - 50 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse gastroresistenti

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1999

Data del rinnovo più recente: Giugno 2009

11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Hexal 100 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni supposta da 100 mg contiene 100 mg di diclofenac sodico di cui 7,23 mg di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismo extra-articolare

Stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Da non somministrare per bocca poiché solo per uso rettale.

Popolazione generale – Adulti

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero di diclofenac è di 100 - 150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero dovrebbe essere generalmente prescritto in 2 - 3 dosi frazionate.

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50 - 150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50 - 100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno.

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

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

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni o più)

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

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)

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

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

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

Compromissione renale

Diclofenac Hexal è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

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

Compromissione epatica

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)
- Insufficienza renale (GFR <15 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Diclofenac Hexal è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri medicinali antinfiammatori, asma, angioedema orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- Le supposte non devono essere somministrate a pazienti con emorroidi o che siano stati recentemente affetti da proctite.
- Diclofenac Hexal 100 mg supposte è altresì controindicato in bambini ed adolescenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

Interazioni con altri FANS

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Anziani: sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace. Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al diclofenac.

Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

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

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

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

Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di tossicità GI in pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione e negli anziani, il trattamento deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Effetti epatici

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica.

Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Diclofenac Hexal deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I) poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/di) e al trattamento a lungo termine.

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

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

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

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

Effetti ematologici

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

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

Asma preesistente

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

Altri effetti

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per supposta cioè essenzialmente “senza sodio”.

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 Diclofenac Hexal 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 medicinali diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene le indagini cliniche non sembrino indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitantemente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti. *Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)*: la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici: gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può essere assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro effetto clinico. Tuttavia sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

Metotrexato: diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexato aumentandone i livelli. E' 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, diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza; tuttavia i dati complessivi non sono conclusivi. 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.

È stato osservato il rischio di compromissione renale fetale con consecutiva oligo idroamnios quando i FANS (diclofenac incluso) sono utilizzati dalla ventesima settimana di gravidanza in poi.

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);

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 Diclofenac Hexal durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac Hexal 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 sono elencate per frequenza, 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.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)
Molto raro:	edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro:	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiri
Raro:	sonnolenza
Molto raro:	parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Patologie dell'occhio	
Molto raro:	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	vertigini
Molto raro:	tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune*:	infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico,
Non Nota	Sindrome di Kounis

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico.

In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Diclofenac Hexal 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 dDiclofenac 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, Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal 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 Diclofenac Hexal è in grado di alleviare il dolore

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Caratteristiche nei pazienti

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Diclofenac

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

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceridi semisintetici.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alveoli in PVC e polietilene contenenti 10 supposte da 100 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A. - Largo U. Boccioni 1 - 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

– AIC n. 032786030 - 100 mg supposte, 10 supposte

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1999

Data del rinnovo più recente: Giugno 2009

12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO