

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1) DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE**

DICLOFENAC GERMED 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### **2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni fiala da 3 ml contiene:

*Principio attivo:* Diclofenac sodico 75 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3) FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

### **4) INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1) Indicazioni terapeutiche**

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

#### **4.2) Posologia e modo di somministrazione**

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

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

DICLOFENAC GERMED non dovrebbe essere somministrato per più di due giorni; se necessario il trattamento può essere continuato con diclofenac compresse o supposte. L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

#### ***Popolazioni speciali:***

##### ***Anziani***

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

##### ***Popolazione pediatrica***

DICLOFENAC GERMED non deve essere usato in bambini e adolescenti.

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

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere il paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

### **Compromissione renale**

Diclofenac GERMED è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere il paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Si raccomanda cautela quando DICLOFENAC GERMED è somministrato a pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere il paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

### **Compromissione epatica**

DICLOFENAC GERMED è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Si raccomanda cautela quando DICLOFENAC GERMED è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

## **4.3) Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l’acido acetilsalicilico.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l’allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o 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.
- Malattie epatiche pregresse .
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), diclofenac è anche controindicato in pazienti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell’emopoiesi.
- DICLOFENAC GERMED è altresì controindicato in bambini ed adolescenti

## **4.4) Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

### **Informazioni generali**

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

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, incluso 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 può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

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

### **Effetti gastrointestinali**

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto. Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere Diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

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

L'uso concomitante di agenti protettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono l'uso concomitante di medicinali contenenti basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale vedere sotto e paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”.

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, agenti antiaggreganti o inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).

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

### **Effetti epatici**

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

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con Diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica. Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con Diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di Diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto 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, in pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”). In tali casi, quando si somministra Diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

### **Effetti cutanei**

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”). 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 GERMED 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 raccomandati 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 quando Diclofenac è utilizzato per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati.

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

### **Altri effetti**

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

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

#### **4.5) Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

**Litio:** se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di litio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

**Digossina:** se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare concentrazioni plasmatiche di digossina. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

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

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 GERMED 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 e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

**Altri FANS e corticosteroidi:** l'uso concomitante di diclofenac e di altri antinfiammatori non steroidei sistemici o corticosteroidi può aumentare l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

**Anticoagulanti e agenti antiaggreganti:** si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Sebbene dai dati delle sperimentazioni cliniche non vi sia alcuna indicazione di un'influenza di diclofenac sull'effetto degli anticoagulanti, ci sono state isolate segnalazioni di un aumentato rischio di emorragia in pazienti riceventi diclofenac in concomitanza con anticoagulanti. Per questi pazienti si raccomanda quindi un attento monitoraggio.

**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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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

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

**Ciclosporina:** per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

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

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

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

**Potenti inibitori del CYP2C9:** Si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come 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.

#### 4.6) Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

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

prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili

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

il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.
- Conseguentemente, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### **Allattamento:**

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Pertanto, Diclofenac non deve essere somministrato durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

#### **Fertilità**

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di Diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

#### **4.7) Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

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

#### **4.8) Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non note: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili.

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

**Tabella 1**

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



Raro	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock).
Molto raro	edema angioneurotico (incluso edema facciale).
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto raro	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	cefalea, capogiri
Raro	sonnolenza
Molto raro	parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Molto raro	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune	vertigini
Molto raro	tinnito, peggioramento dell'udito.
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune *	Infarto miocardico, insufficienza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico,
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro	ipertensione, vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, vomito diarrea, dispepsia, dolore addominale flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena,

Molto raro	ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione).  Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento delle transaminasi.
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici.
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash.
Raro	Orticaria.
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein, prurito.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione Edema Necrosi al sito di iniezione
Raro	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto raro	Ascesso al sito d'iniezione

\*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/dì) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9) Sovradosaggio**

### **Sintomi**

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

### **Misure terapeutiche**

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da FANS, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico. In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

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

## **5) PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1) Proprietà farmacodinamiche**

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

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

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

### **5.2) Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento per os: completo.

Picco dei livelli sierici: entro due ore.

Legame proteico: 99,7% (albumine).

Metabolismo: epatico, 40% biotrasformato nel primo passaggio epatico.

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

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

La concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

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

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

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2-4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il  $t_{1/2}$  apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.

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

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

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

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

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

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

### 5.3) Dati preclinici sulla sicurezza

*Tossicità acuta:* DL<sup>50</sup>

nel topo per os: 1300 mg/Kg dopo 48 h; 231 mg/Kg dopo 15 gg.

nel ratto per os: 1500 mg/Kg dopo 48 h; 233 mg/Kg dopo 15 gg.

nella cavia per os: 1250 mg/Kg dopo 48 ore.

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

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

*Mutagenesi, carcinogenesi e teratogenesi:* gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogenico del diclofenac.

*Analgesia:* test all'acido acetico nel ratto: DE<sup>50</sup> = 2,5 mg/Kg p.o.

*Antipiressia*: test della febbre da lievito nel ratto: 0,5 mg/Kg p.o.

*Infiemmazione*: edema da carragenina nel ratto:  $DE^{50} = 2,1$  mg/Kg p.o.

Indice terapeutico analgesia  $DL^{50}$   
\_\_\_\_\_ : 88  
 $DE^{50}$

Indice terapeutico infiammazione  $DL^{50}$   
\_\_\_\_\_ : 50  
 $DE^{50}$

## 6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1) Lista degli eccipienti

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

### 6.2) Incompatibilità

Nessuna.

### 6.3) Periodo di validità

2 anni

### 6.4) Particolari precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Conservare le fiale nell'astuccio.

### 6.5) Natura e contenuto del contenitore

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

### 6.6) Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

## 7) TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GERMED Pharma S.r.l., Via Venezia, 2 20834 Nova Milanese (MB)

## 8) NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C.: 034665012

## 9) DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE - RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19.07.2000 GU 202 del 30.08.2000

## 10) REVISIONE DEL TESTO DATA DI

Determinazione AIFA del...