

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Almus 75 mg / 3 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 3 ml contiene:

Principio attivo: diclofenac sodico 75 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio metabisolfito (E 223), alcool benzilico e glicole propilenico (E 1520).

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

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

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).

Popolazione pediatrica

L'uso i.v. e i.m. nei bambini e negli adolescenti, non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- 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.
- L'uso i.v. e i.m. nei bambini e negli adolescenti, non è raccomandato.
- È controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

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

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 causare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si verifica in associazione a una reazione allergica al diclofenac.

Come altri FANS, Diclofenac 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 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.

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

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

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

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

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

Effetti epatici

In caso di prescrizione di Diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica, in quanto la 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). In tali casi, quando si somministra Diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

Effetti cutanei

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ed edema.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

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

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

Effetti ematologici

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono 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 (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

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

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

Reazioni nel sito di iniezione

In seguito alla somministrazione di diclofenac per via intramuscolare, sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, tra cui necrosi del sito di iniezione ed embolia medicamentosa della cute, nota anche come sindrome di Nicolau (in particolare dopo somministrazione sottocutanea accidentale). È necessario selezionare l'ago più adeguato e applicare una corretta tecnica di iniezione durante la somministrazione intramuscolare di diclofenac (vedere paragrafo [4.2 e/o 6.6 a seconda dei casi]).

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

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

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

Nelle donne in età fertile (vedere anche il paragrafo 4.3), Diclofenac Almus non deve essere utilizzato a meno che non si usino misure contraccettive efficaci e non vi si sia stati avvisati dei possibili rischi connessi all'assunzione del prodotto in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Sulla scatola è riportato: "Da non somministrare nelle donne in età fertile a meno che non si usino misure contraccettive efficaci".

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

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

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene sodio metabisolfito, che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Questo medicinale contiene 120 mg di alcool benzilico per fiala.

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Grandi volumi 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).

Questo medicinale contiene 600 mg di glicole propilenico per fiala.

Il monitoraggio clinico è richiesto per pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubolare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Litio: se somministrato 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) o gli antagonisti dell'angiotensina II) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo.

Quindi, la associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici, gli ACE inibitori o gli antagonisti dell'angiotensina II a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiaggreganti: si raccomanda cautela, poiché la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. 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 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.

Methotrexate: 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 methotrexate poiché 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.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Diclofenac Almus è controindicato nelle donne incinte e nelle donne che stanno programmando una gravidanza.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine potrebbe pregiudicare la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Risultati di studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'impiego di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha come esito l'incremento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrione-fetale.

Inoltre, è stato segnalato un aumento nell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, negli animali a cui è stato somministrato un inibitore della sintesi di prostaglandine, durante il periodo dell'organogenesi.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di diclofenac potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, diclofenac non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se diclofenac è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della **costrizione del dotto arterioso**. In caso di oligoidramnios o **costrizione del dotto arterioso**, il trattamento con diclofenac deve essere interrotto.

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

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

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di Diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Tabella 1

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

Raro	gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione), perforazione e emorragia gastrointestinale, possono essere a volte fatali, in particolare negli anziani
Molto raro	colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
Non nota	colite ischemica
Patologie epatobiliari	
Comune	aumento delle transaminasi
Raro	epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro	epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	eruzione cutanea
Raro	orticaria
Molto raro	eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione, edema
Non nota	astenia, embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau)
Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	ascesso al sito d'iniezione
Non nota	necrosi nel sito di iniezione
Patologie congenite, familiari e genetiche	
Comune	malformazioni fetali

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 (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nel caso il paziente abbia assunto una dose eccessiva del farmaco, occorre consultare immediatamente il medico.

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

Le misure terapeutiche da adottare in caso di sovradosaggio sono le seguenti:

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

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici; derivati dell'acido acetico e sostanze correlate.

Codice ATC: M01AB05

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

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

Vi è un'esperienza limitata negli studi clinici dell'uso del diclofenac in pazienti pediatriche affetti da artrite reumatoide giovanile/artrite idiopatica giovanile. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, di 2 settimane, gruppi paralleli, in bambini di età 3-15 anni con JRA/JIA, l'efficacia e la sicurezza di 2-3 mg / kg di peso corporeo di diclofenac è stata confrontata con l'acido acetilsalicilico (50 -100 mg / kg di peso corporeo / die) e con placebo - 15 pazienti in ciascun gruppo. Nella valutazione globale, 11 dei 15 pazienti trattati con diclofenac, 6 dei 12 con acido acetilsalicilico e 4 dei 15 pazienti trattati con placebo hanno mostrato un miglioramento con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$). Il numero di rigidità articolari è diminuito con il diclofenac e l'acido acetilsalicilico ma è aumentato con il placebo. In un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, di 6 settimane, gruppi

paralleli, in bambini di 4-15 anni con JRA/JIA, l'efficacia del diclofenac (dose giornaliera di 2-3 mg / kg di peso corporeo, n = 22) era paragonabile a quella dell'indometacina (dose giornaliera di 2-3 mg / kg di peso corporeo, n = 23).

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 glucuroconjugati).

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 glucuronazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glucuronazione.

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

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 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 sono circa 4 volte più alti rispetto ai soggetti normali. Tuttavia, i metaboliti sono eliminati attraverso la bile.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL50

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: DE50 = 2,5 mg/Kg p.o.

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

Infiammazione: edema da carragenina nel ratto: DE50 = 2,1 mg/Kg p.o.

Indice terapeutico analgesia

DL50

----- :88

DE50

Indice terapeutico infiammazione

DL50

----- :50

DE50

Non vi sono ulteriori informazioni sui dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (vedi paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421), sodio metabisolfito (E 223), alcool benzilico, glicole propilenico (E 1520), sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

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.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non sono necessarie particolari istruzioni per l'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l.
Via Cesarea, 11/10
16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diclofenac Almus 75 mg / 3 ml soluzione iniettabile - A.I.C. n. 035242015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 aprile 2002
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO