

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDICAM 75 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:
75 mg di diclofenac sodico.

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

Posologia

La posologia è generalmente una fiala al giorno, iniettata per via intramuscolare o sottocutanea. 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 formulazioni di diclofenac, fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

INDICAM soluzione iniettabile non deve essere somministrato per più di due giorni; se necessario il trattamento può essere continuato con altre formulazioni di diclofenac. L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

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

Modo di somministrazione

INDICAM può essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea.

Via intramuscolare: l'iniezione deve essere praticata in profondità nel quadrante supero-esterno della natica.

Via sottocutanea: l'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo, preferibilmente nei glutei. L'ago deve essere introdotto interamente nello spessore della plica cutanea che si forma tra pollice e indice. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione dopo assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più distinti episodi di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- 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, broncospasmo, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (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.
- Bambini al di sotto dei 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).

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 generale 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.

Diclofenac soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bimbi prematuri o neonati.

Effetti ematologici

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

In seguito a ritenzione idrica o ad effetti sull'eritropoiesi, può insorgere anemia. Di conseguenza è opportuno monitorare i livelli di emoglobina ed ematocrito in seguito a sintomi di anemia.

Può verificarsi iperpotassemia in pazienti diabetici o in aggiunta a farmaci potassio-risparmiatori (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ed edema.

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.

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.

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 una storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale). 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 renali

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

Effetti 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.

Al pari di altri FANS, il diclofenac può 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 sul sistema respiratorio

Asma preesistente

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare 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.

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: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. INDICAM deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

INDICAM 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, è opportuno passare all'impiego di preparazioni di uso non parenterale che, pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali, 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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, 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 e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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.

Fenitoina: Quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

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, trombolitici e agenti antiaggreganti: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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 ricevanti 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).

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

Metotrexato: 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 poichè le concentrazioni ematiche di metotrexato e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

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

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

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.

Anche se largamente legato alle proteine, INDICAM non interferisce con il legame proteico di: salicilati, tolbutamide, prednisolone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

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

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

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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

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

la madre e il neonato, in prossimità del parto, 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, il 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 che richiedano integrità del grado di vigilanza.

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: non possono essere stimate dai 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, astenia.
Molto raro	Parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
Patologie dell'occhio	
Molto raro	Disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini.
Molto raro	Tinnito, peggioramento dell'udito.
Patologie cardiache	
Molto raro	Palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico.
Patologie vascolari	
Molto raro	Ipertensione, vasculite.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Asma (compresa dispnea).
Molto raro	Polmonite.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito diarrea, dispepsia, dolore addominale flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione).
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
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	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione.
Raro	Necrosi al sito di iniezione. Edema.
Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Ascesso al sito d'iniezione.

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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei.
Codice ATC: M01AB05.

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche ed 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 ed infiammazione: si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al di.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nelle prove di farmacocinetica nel volontario sano non sono state osservate differenze significative in termini di biodisponibilità tra le due vie di somministrazione intramuscolare o sottocutanea, essendo le concentrazioni plasmatiche del diclofenac somministrato per via intramuscolare o sottocutanea praticamente sovrapponibili.

Dopo circa 30 minuti dall'iniezione intramuscolare e sottocutanea di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica che è tra 2,1 µg/ml e 2,6 µg/ml.

La concentrazione plasmatica è dose dipendente.

Legame proteico: 99,7% (albumine).

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

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

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 immutata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta con la bile e con le feci.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

DL₅₀ nel topo per os: 1300 mg/Kg dopo 48 h.; 231 mg/Kg dopo 15 gg.

DL₅₀ nel ratto per os: 1500 mg/Kg dopo 48 h.; 233 mg/Kg dopo 15 gg.

DL₅₀ nella cavia per os: 1250 mg/Kg dopo 48 h.

Tossicità cronica

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.

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/DE₅₀ : 88

Indice terapeutico infiammazione DL₅₀/DE₅₀ : 50

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetaciclodestrina, Polisorbato 20, 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

24 mesi.

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura: l'eventuale soluzione rimasta deve essere eliminata.

Nota: la data di scadenza riportata sul kit di somministrazione è indipendente da quella riportata sulla medicinale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non refrigerare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro trasparente di tipo I.

Kit di somministrazione:

n.1 siringa vuota da 2 ml

n.1 ago per iniezione sottocutanea (27 gauge) di colore grigio

n.1 ago per iniezione intramuscolare (21 gauge) di colore verde

Confezione da 5 fiale da 1 ml e 5 kit di somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale: Nessuna istruzione particolare

Kit di somministrazione: sterilizzato con ossido di etilene, non riutilizzare dopo la prima apertura.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALTERGON ITALIA S.r.l., Via dell'Industria, 83030 Pietradefusi (AV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INDICAM 75 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo – 5 fiale da 1 ml e 5 kit di somministrazione. A.I.C. n.: 036972014

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDICAM 75 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene:
75 mg di diclofenac sodico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

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

Posologia

La posologia è generalmente una iniezione al giorno per via intramuscolare o sottocutanea. 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 iniezione con altre formulazioni di diclofenac, fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

INDICAM soluzione iniettabile non deve essere somministrato per più di due giorni; se necessario il trattamento può essere continuato con altre formulazioni di diclofenac. L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

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

Modo di somministrazione

INDICAM può essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea.

Via intramuscolare: l'iniezione deve essere praticata in profondità nel quadrante supero-esterno della natica.

Via sottocutanea: l'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo, preferibilmente nei glutei. L'ago deve essere introdotto interamente nello spessore della plica cutanea che si forma tra pollice e indice. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione dopo assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più distinti episodi di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- 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, broncospasmo, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (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.
- Bambini al di sotto dei 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).

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 generale 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.

Diclofenac soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bimbi prematuri o neonati.

Effetti ematologici

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

In seguito a ritenzione idrica o ad effetti sull'eritropoiesi, può insorgere anemia. Di conseguenza è opportuno monitorare i livelli di emoglobina ed ematocrito in seguito a sintomi di anemia.

Può verificarsi iperpotassemia in pazienti diabetici o in aggiunta a farmaci potassio-risparmiatori (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ed edema.

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.

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

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

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

Pazienti con una storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale). 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 renali

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

Effetti 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.

Al pari di altri FANS, il diclofenac può 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 sul sistema respiratorio

Asma preesistente

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare 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.

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: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. INDICAM deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

INDICAM 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, è opportuno passare all'impiego di preparazioni di uso non parenterale che, pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi. L'eventuale impiego delle siringhe per un più prolungato periodo di trattamento è consentito solo negli ospedali e case di cura.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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, 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 e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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.

Fenitoina: Quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

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, trombolitici e agenti antiaggreganti: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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).

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

Metotrexato: 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 poichè le concentrazioni ematiche di metotrexato e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

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

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

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.

Anche se largamente legato alle proteine, INDICAM non interferisce con il legame proteico di: salicilati, tolbutamide, prednisolone.

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%. 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 deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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

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

la madre e il neonato, in prossimità del parto, 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, il 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 che richiedano integrità del grado di vigilanza.

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: non possono essere stimate dai 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, astenia.
Molto raro	Parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
Patologie dell'occhio	
Molto raro	Disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini.
Molto raro	Tinnito, peggioramento dell'udito.
Patologie cardiache	
Molto raro	Palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico.
Patologie vascolari	
Molto raro	Iperensione, vasculite.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Asma (compresa dispnea).
Molto raro	Polmonite.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito diarrea, dispepsia, dolore addominale flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione).
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
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	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione.
Raro	Necrosi al sito di iniezione. Edema.
Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Ascesso al sito d'iniezione.

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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei.

Codice ATC: M01AB05.

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche ed 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 ed infiammazione: si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nelle prove di farmacocinetica nel volontario sano non sono state osservate differenze significative in termini di biodisponibilità tra le due vie di somministrazione intramuscolare o sottocutanea, essendo le concentrazioni plasmatiche del diclofenac somministrato per via intramuscolare o sottocutanea praticamente sovrapponibili.

Dopo circa 30 minuti dall'iniezione intramuscolare e sottocutanea di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica che è tra 2,1 µg/ml e 2,6 µg/ml.

La concentrazione plasmatica è dose dipendente.

Legame proteico: 99,7% (albumine).

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

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

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, escrezione del farmaco età-dipendenti.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

DL₅₀ nel topo per os: 1300 mg/Kg dopo 48 h.; 231 mg/Kg dopo 15 gg.

DL₅₀ nel ratto per os: 1500 mg/Kg dopo 48 h.; 233 mg/Kg dopo 15 gg.

DL₅₀ nella cavia per os: 1250 mg/Kg dopo 48 h.

Tossicità cronica

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.

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/DE₅₀ : 88

Indice terapeutico infiammazione DL₅₀/DE₅₀ : 50

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetaciclodestrina, Polisorbato 20, 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

24 mesi.

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura: l'eventuale soluzione rimasta deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non refrigerare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il medicinale INDICAM 75 mg/1ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo in siringhe preimpilate, è disponibile nelle seguenti confezioni:

- 1 blister contenente n. 1 siringa preimpilata da 1 ml con n. 2 aghi (n. 1 ago uso intramuscolare + n. 1 ago uso sottocutaneo);

- 5 blister contenenti ciascuno n. 1 siringa preriempita da 1 ml con n. 2 aghi (*n. 1 ago uso intramuscolare + n. 1 ago uso sottocutaneo*).

Siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con punta di tipo Luer dotata di cappuccio rigido svitabile in polipropilene e con guarnizione del pistone in materiale elastomero e pistone in polistirene.

Aghi per la somministrazione intramuscolare e sottocutanea

- ago 21 gauge (0.8 mm x 40 mm) con cappuccio VERDE per somministrazione i.m.
- ago 27 gauge (0.4 mm x 12 mm) con cappuccio GRIGIO per somministrazione s.c.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

NOTA: Utilizzare l'ago incluso nella confezione adatto al tipo di somministrazione.

Uso della siringa preriempita

Rimuovere il cappuccio rigido della siringa preriempita ruotando in senso antiorario.

Inserire l'ago dotato di protezione: rimuovere il cappuccio colorato tenendo fermo l'ago da un lato e ruotando il cappuccio colorato fino a romperlo lungo la linea tratteggiata, tenere ferma la siringa e inserire l'ago attraverso l'attacco Luer ruotando in senso orario fino a che non sia saldamente fissato alla siringa. Rimuovere la protezione dell'ago.

Somministrazione

Somministrare per iniezione come previsto nel paragrafo 4.2 (posologia e modo di somministrazione). Spingere il pistone tenendo saldamente la siringa fino a che l'intera dose non sia stata somministrata. Estrarre l'ago dal sito di iniezione. Proteggere l'ago con l'apposito cappuccio di protezione prima di procedere allo smaltimento.

Smaltimento

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALTERGON ITALIA S.r.l., Via dell'Industria, 83030 Pietradefusi (AV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“75 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo” – 1 blister contenente n. 1 siringa preriempita da 1 ml con n. 2 aghi (*n. 1 ago uso intramuscolare + n. 1 ago uso sottocutaneo*)
AIC n. 036972026

“75 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo” – 5 blister contenenti ciascuno n. 1 siringa preriempita da 1 ml con n. 2 aghi (*n. 1 ago uso intramuscolare + n. 1 ago uso sottocutaneo*).
AIC n. 036972038

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco