

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deflamat 75 mg capsule rigide a rilascio modificato  
Deflamat 100 mg capsule rigide a rilascio modificato  
Deflamat 25 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Deflamat 75 mg capsule rigide a rilascio modificato  
una capsula contiene  
Principio attivo: diclofenac sodico 75 mg pari a diclofenac 69,60 mg

Deflamat 100 mg capsule rigide a rilascio modificato  
una capsula contiene  
Principio attivo:  
diclofenac sodico 100 mg pari a diclofenac 92,80 mg

Deflamat 25 mg/ml soluzione iniettabile  
una fiala contiene:

principio attivo: diclofenac sodico 75 mg pari a diclofenac 69,60 mg  
Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico 35 mg/ml, sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato per uso orale  
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extraarticolare.

Stati dolorosi da flogosi di origine extrareumatica o post-traumatica.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

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

#### 4.2. Posologia e metodo di somministrazione

##### Posologia

*Capsule:* a seconda della gravità della malattia, una capsula di Deflamat 75 o di Deflamat 100 una volta al dì. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata fino a 150 mg, somministrando una capsula di Deflamat 75 due volte al dì, oppure come dose unica in presenza di disturbi particolarmente gravi, specie mattutini.

Deflamat 75 e 100, per il contenuto in principio attivo troppo elevato, non è adatto all'uso nei bambini e negli adolescenti.

Il farmaco va ingerito senza masticare, con sufficiente quantità di liquido.

La durata del trattamento varia a seconda del caso.

*Fiale*: adulti: una fiala al dì, per via intramuscolare. In casi gravi (ad es. coliche), dopo alcune ore e cambiando il sito dell'iniezione, può essere somministrata, eccezionalmente, una seconda fiala. In linea di massima, tuttavia, si dovrebbe somministrare una sola iniezione.

L'iniezione deve venir effettuata nel quadrante superiore esterno della regione glutea, lateralmente, in vicinanza della spina iliaca, per evitare di ledere vasi e nervi di grosse dimensioni, in direzione dell'osso iliaco, molto lentamente e in profondità, usando un ago sufficientemente lungo per evitare l'iniezione nel tessuto adiposo (necrosi) e prima aspirando per evitare un'iniezione intravasale. Per evitare dolori da freddo, la soluzione, oltre a venire iniettata molto lentamente, dovrebbe essere portata a temperatura dal calore della mano.

È possibile associare alla terapia iniettiva Deflamat capsule fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg. La terapia, se necessario, deve venire continuata con Deflamat per os.

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).

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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).

Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.

Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Il prodotto non deve essere usato in caso di gravi turbe gastroenteriche, in caso di terapia diuretica intensiva, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in caso di alterazioni dell'emopoiesi.

Come altri antiinfiammatori non steroidei (FANS), il diclofenac è controindicato in quei soggetti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS attacchi asmatici, orticaria, riniti acute.

Malattie epatiche pregresse.

**Deflamat è altresì controindicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 14 anni.**

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Informazioni generali**

L'uso di Deflamat deve essere evitato in concomitanza di FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi. 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). Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare, nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al diclofenac. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

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

#### **Effetti gastrointestinali**

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e 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. Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se

complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. 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 o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento gastrointestinale 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 gastrointestinale 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 (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) 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 farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale.

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5). Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza medica e cautela poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

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

### **Effetti epatici**

In caso di prescrizione di diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica in quanto la 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 idrica ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza renale, storia di ipertensione, negli anziani, in pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

### **Effetti cutanei**

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

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione poiché in associazione al trattamento con i 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 (p.es. 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 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.

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

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

L'uso di diclofenac in prossimità del parto determina 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.

Deflamat fiale non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi. Inoltre, superati i primi due giorni di terapia, è opportuno passare all'impiego di preparazioni di uso non parenterale, che, pur provocando la stessa tipologia di effetti collaterali, inducono meno frequentemente reazioni gravi.

L'eventuale impiego del farmaco per un più prolungato periodo di trattamento è consentito solo negli ospedali e case di cura.

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

Le istruzioni per l'iniezione intramuscolare devono essere seguite rigorosamente, per evitare eventi avversi nel sito di iniezione che possono causare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia e necrosi nel sito di iniezione.

### **Popolazione pediatrica**

Il medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 14 anni (vedere paragrafo 4.3).

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti:**

### **Deflamat contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

### **Deflamat soluzione, contiene alcool benzilico**

Questo medicinale contiene 105 mg di alcool benzilico per 3 ml.

Alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti in gravidanza o in allattamento e con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

### **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 le concentrazioni plasmatiche di digossina. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

**Diuretici ed agenti antiipertensivi:** come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antiipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) può causare una diminuzione del loro effetto antiipertensivo. Quindi, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

**Anticoagulanti e agenti antiplastrinici:** si raccomanda cautela, poiché la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Sebbene le indagini cliniche non sembrano 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.

Come altri FANS il diclofenac ad alte dosi può temporaneamente inibire l'aggregazione piastrinica.

**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 poiché le concentrazioni ematiche di metotrexato e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

**Ciclosporina:** per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il diclofenac, come gli 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

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 embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

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

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Il diclofenac sodico anche in caso di uso corretto, può alterare la reattività in modo da compromettere la capacità di guida di veicoli o di comando di macchinari, specie sotto l'effetto contemporaneo dell'alcool.

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

#### 4.8. Effetti indesiderati

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

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

Tabella 1

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock)
Molto raro	Edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Non noto	Sindrome di Kounis
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto raro	Disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Cefalea, capogiri
Raro	Sonnolenza
Molto raro	Parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Molto raro	Disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune	Vertigini
Molto raro	Tinnito, peggioramento dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>	
Molto raro	Palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro	Ipertensione, vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione)
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione,

	stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	Colite ischemica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento delle transaminasi
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash
Raro	Orticaria
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrosica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione,
Raro	Edema
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto raro	Ascesso al sito di iniezione
Non nota	Necrosi nel sito di iniezione

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9. Sovradosaggio

##### Sintomi

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

##### Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da 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 con le proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori ed antireumatici, codice ATC: M01AB05

Il principio attivo di Deflamat è il diclofenac sodico, principio attivo antiflogistico non steroideo, che si è dimostrato efficace negli usuali modelli sperimentali di flogosi nell'animale in virtù dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, il diclofenac sodico riduce i dolori e gli edemi di origine infiammatoria e la febbre ed inibisce inoltre l'aggregazione piastrinica da ADP.

Il diclofenac sodico è presente in Deflamat capsule sia sotto forma di pellets (microsfere) gastroresistenti a rapido rilascio, sia sotto forma di pellets a lento rilascio: pertanto, l'azione di Deflamat capsule è caratterizzata da inizio rapido e durata protratta: i pellets si distribuiscono per tutto il tratto intestinale e ciò migliora la tollerabilità del farmaco.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via orale delle usuali forme farmaceutiche gastroresistenti, il diclofenac sodico viene completamente assorbito nell'intestino. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 1-16, in media 2-3 ore a seconda della durata del passaggio gastrico.

Dopo somministrazione i.m. le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 10'-20', dopo somministrazione per via rettale dopo circa 30'.

Il diclofenac sodico, somministrato per via orale, subisce un netto effetto di primo passaggio, per cui solo il 35-70% della sostanza assorbita entra inalterata nel circolo post-epatico.

Il 30% circa viene, dopo metabolizzazione, escreto con le feci. Il 70% circa, dopo metabolizzazione epatica con idrossilazione e coniugazione, viene eliminato per via renale sotto forma di metaboliti farmacologicamente inattivi.

Il t<sub>1/2</sub> di eliminazione è pari a 2 ore circa, indipendentemente, in linea di massima, dalla funzionalità epato-renale. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 99%.

Biodisponibilità: dopo la dissoluzione nello stomaco della capsula di gelatina di Deflamat 75 o 100, i micropellets raggiungono l'intestino tenue, dove 25 mg si liberano immediatamente dai micropellets gastroresistenti a rapido rilascio, mentre 50 mg, ovvero 75 mg, si liberano lentamente dai micropellets a rilascio protratto: pertanto Deflamat svolge sia un effetto immediato, sia un effetto ritardo. In molti casi è sufficiente una sola capsula al dì.

Concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>; ng/ml), tempo di comparsa di essa (t<sub>max</sub>; h) e superficie sotto la curva concentrazione/tempo (AUC; ng/ml x h) dopo somministrazione di una capsula rispettivamente di Deflamat 100, Deflamat 75, di un preparato di riferimento in compresse ritardo da 100 mg e compresse gastroresistenti da 50 mg. Valori medi ± DS di 12 volontari (Luecker e coll. 1987).

	Deflamat 100	Deflamat 75	Prep. ritardo 100 mg	Prep. gastrores. 50 mg
C <sub>max</sub> (ng/ml)	617,98 ±90,64	489,89 ±61,05	667,87 ±130,09	835,47 ±152,83

tmax (h)	2,1 ±0,5	2,5 ±1,8	5,0 ±0,7	3,9 ±0,6
AUC (ng/ml x h)	1857 ±173	1412 ±128	2172 ±222	1133,5 ±147,7

Già 2,1 ore dopo la somministrazione di Deflamat 100 si raggiungono le massime concentrazioni nel plasma, mentre le stesse, dopo somministrazione di una compressa ritardo da 100 mg di riferimento, vengono raggiunte solo dopo 5 ore.

Già 2,5 ore dopo la somministrazione di Deflamat 75 si raggiungono le concentrazioni ematiche massime, rispetto alle 3,9 ore necessarie dopo somministrazione della compressa gastroresistente da 50 mg di riferimento. Con Deflamat 75, inoltre, le concentrazioni ematiche vengono mantenute per un tempo più lungo.

Dopo somministrazione sia di Deflamat 75, due volte al dì, sia della compressa gastroresistente da 50 mg di riferimento tre volte al dì, non si ha accumulo; con Deflamat 75 si ottengono concentrazioni ematiche efficaci con rapidità ed esse, grazie all'aliquota di pellets ritardo contenuta nel preparato, perdurano, a livelli inferiori, più a lungo.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta e cronica. I test di tossicità acuta e cronica in diverse specie animali hanno evidenziato un ottimo indice terapeutico inteso come rapporto tra dose tossica e dose terapeutica (500 circa). Ulcerazioni del tratto gastroenterico ed alterazioni ematologiche compaiono soltanto ai livelli tossici di dosaggio, dell'ordine, a seconda della specie di 0,5-2,0 mg/kg.

Potere mutageno e cancerogeno. Le prove su ratto e su topo non hanno fornito indicazioni circa un eventuale potere cancerogeno. Un potere mutageno sembra dover essere escluso in base ai risultati delle prove in vivo ed in vitro.

Tossicologia della riproduzione. Il potere embriotossico è stato studiato nel ratto, nel topo e nel coniglio. A dosi tossiche per la madre si sono rilevati morte dell'embrione e ritardo della crescita. La gravidanza e la durata del parto sono risultate prolungate. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6)

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Capsule:

Cellulosa microcristallina, Povidone Silice anidra colloidale, acido metacrilico - etile acrilato copolimero (1:1), glicole propilenico, Ammonio metacrilato copolimero (tipo A), Ammonio metacrilato copolimero (tipo B), Trietile citrato, Talco, Indigotina (E 132), Titanio diossido (E 171), Acqua depurata, Gelatina

Fiale:

Alcool benzilico 35 mg/ml, glicole propilenico, Acetilcisteina, Mannitolo, Sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

**Fiale:** in assenza di studi di incompatibilità, il medicinale Deflamat fiale non deve essere miscelato con altri prodotti

**Capsule rigide a rilascio modificato:** Non pertinente

### 6.3. Periodo di validità

Capsule: 4 anni.

Fiale: 3 anni.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Capsule: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiale: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere gli alveoli con le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Deflamat 75 capsule rigide a rilascio modificato: Astuccio di cartone contenente 20 capsule da 75 mg in blister di PVC/PVDC/alluminio.

Deflamat 100 capsule rigide a rilascio modificato: Astuccio di cartone contenente 20 capsule da 100 mg in blister di PVC/PVDC/alluminio.

Deflamat 25 mg/ml soluzione iniettabile: Astuccio di cartone contenente 5 fiale, da 75 mg in 3 ml, di vetro bianco.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

MORGANCEUTICAL S.r.l., Viale Varese 39 – 22100 Como - Italia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Deflamat 75 mg capsule rigide a rilascio modificato: AIC 028534016.

Deflamat 100 mg capsule rigide a rilascio modificato: AIC 028534028.

Deflamat 25 mg /ml soluzione iniettabile: AIC 028534030.

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1995

Data del rinnovo più recente: 2010.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**