RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFMETRÉ compresse rivestite
DIFMETRÉ compresse effervescenti
DIFMETRÉ supposte
DIFMETRÉ dosaggio basso supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DIFMETRÉ compresse rivestite
Una compressa rivestita contiene:
- Principi attivi: indometacina mg 25 - caffeina mg 75 - proclorperazina dimaleato mg 2.
- Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

DIFMETRÉ compresse effervescenti
Una compressa effervescente contiene:
- Principi attivi: indometacina mg 25 - caffeina mg 75 - proclorperazina dimaleato mg 2.
- Eccipiente con effetti noti: sorbitolo

DIFMETRÉ supposte
Una supposta contiene:
- Principi attivi: indometacina mg 50 - caffeina mg 150 - proclorperazina dimaleato mg 8.

DIFMETRÉ dosaggio basso supposte
Una supposta dosaggio basso contiene:
- Principi attivi: indometacina mg 25 - caffeina mg 75 - proclorperazina dimaleato mg 4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite, compresse effervescenti e supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'attacco acuto di emicrania con o senza aura. È particolarmente idoneo per il trattamento di pazienti che, durante l'attacco, soffrano di nausea e vomito.

Trattamento degli episodi di cefalea tensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si consiglia di assumere DIFMETRÉ il più presto possibile dopo l'insorgenza della cefalea, tuttavia il farmaco è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

DIFMETRÉ compresse effervescenti: assumere le compresse effervescenti dopo completa dissoluzione in acqua.

Adulti (età tra 18 e 65 anni)
La dose iniziale raccomandata è di una compressa per via orale o di una supposta per via rettale all'insorgenza della cefalea.
La forma farmaceutica e il dosaggio devono essere scelti in base alla gravità dei sintomi e alle caratteristiche individuali del paziente.
Le formulazioni in supposte sono particolarmente adatte nei pazienti con nausea e vomito.

In caso di mancata risposta
Se non si riscontra un miglioramento della cefalea nell'arco delle 2 ore successive all'assunzione della prima dose di DIFMETRÉ, è stato dimostrato che una seconda dose dello stesso dosaggio assunta per lo stesso attacco è efficace nel trattamento della cefalea.
Gli studi clinici dimostrano che probabilmente i pazienti che non rispondono al trattamento di un attacco di cefalea possono comunque rispondere al trattamento di un attacco successivo.

In caso di ricomparsa della cefalea entro 24-48 ore
Se la cefalea si ripresenta nell'arco delle 24-48 ore dopo una risposta iniziale, è stato dimostrato che una seconda dose di DIFMETRÉ dello stesso dosaggio è efficace nel trattamento delle recidive.
Si consiglia di non superare la dose massima giornaliera di 4 supposte o 8 compresse.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Non esistono dati relativi all'uso di DIFMETRÉ nei bambini e negli adolescenti (sotto i 18 anni di età), quindi il suo uso non è raccomandato in questa fascia d'età.

Anziani (di età superiore a 65 anni)
La sicurezza e l'efficacia di DIFMETRÉ in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state valutate sistematicamente.

<u>Modo di somministrazione</u>
DIFMETRÉ compresse: uso orale.
DIFMETRÉ supposte: uso rettale.

4.3 Controindicazioni

DIFMETRÉ è controindicato nei seguenti casi:
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento);
- pazienti che hanno avuto reazioni allergiche all'indometacina, all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):
- pazienti con severa insufficienza cardiaca;

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- pazienti con disturbi psichici;
- negli epilettici;
- nei parkinsoniani;
- durante il terzo trimestre di gravidanza.

Le supposte di DIFMETRÉ non devono essere usate in pazienti che hanno avuto recentemente un'emorragia rettale o che soffrono di proctite.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di DIFMETRÉ è riservato al trattamento delle crisi in atto: se ne sconsiglia pertanto l'uso continuativo. In caso di trattamento ripetuto occorre praticare esami della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale.

DIFMETRÉ contiene indometacina che rientra nella categoria dei FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e quanto sotto riportato sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso di DIFMETRÉ deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

<u>Sicurezza gastrointestinale</u>
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 4.8).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.
Negli anziani e nei 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. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per i pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale 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 orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono DIFMETRÉ il

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento deve essere sospeso.
I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare
Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché, in associazione al trattamento con i FANS, sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.
Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per indometacina.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con indometacina soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Sicurezza cutanea
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. DIFMETRÉ deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

DIFMETRÈ contiene proclorperazina che rientra nella categoria dei neurolettici. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Informazioni su alcuni eccipienti
DIFMETRÉ compresse rivestite contiene saccarosio.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere le compresse rivestite.

DIFMETRÉ compresse effervescenti contiene sorbitolo.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere le compresse effervescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono i FANS in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

L'uso concomitante di indometacina con digossina o litio, può aumentare i livelli plasmatici di entrambi.

Come con tutte le fenotiazine, cautela deve essere usata nell'uso concomitante di proclorperazina con farmaci anticolinergici, per possibile aumento di effetti collaterali di tipo anticolinergico, e con farmaci per il morbo di Parkinson, per possibile diminuzione dell'efficacia di questi ultimi.

Quando i neurolettici come la proclorperazina sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti: i neurolettici come la proclorperazina possono interagire con questi farmaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La caffeina può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici delle benzodiazepine. Alte dosi di caffeina possono aumentare i livelli plasmatici di teofillina.

In considerazione del fatto che DIFMETRÉ contiene bassi dosaggi dei tre principi attivi ed è indicato per un trattamento acuto, la comparsa di tali interazioni è comunque poco probabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine, indotta dai FANS come l'indometacina, 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 sono stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza l'indometacina non deve essere somministrata se non in casi strettamente necessari.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Se l'indometacina è usata da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.
Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre:
il feto a:
- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento
L'indometacina, la caffeina e la proclorperazina sono escrete nel latte materno.
L'esposizione dei neonati può essere minimizzata evitando l'allattamento al seno nelle 24 ore dopo l'assunzione.

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

Il medicinale può dare sonnolenza, disturbi alla vista e vertigini; i soggetti che potrebbero condurre veicoli od attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza devono essere avvertiti.

4.8. Effetti indesiderati

DIFMETRÉ è stato somministrato in studi clinici a oltre 250 pazienti che hanno assunto una o due dosi entro 48 ore ed hanno trattato uno o due attacchi di emicrania o episodi di cefalea tensiva.

Gli effetti indesiderati più comuni (<3%) sono stati: vertigini, capogiro e tremore. Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici con DIFMETRÉ compaiono di solito subito dopo l'assunzione del farmaco, sono generalmente lievi o moderati e si risolvono spontaneamente entro poche ore. L'efficacia anticefalalgica di DIFMETRÉ non viene comunque influenzata dalla comparsa di questi effetti, che possono essere minimizzati mettendosi in posizione supina e riducendo la posologia iniziale nell'attacco successivo.
Alcuni dei sintomi riferiti come effetti indesiderati potrebbero essere sintomi di accompagnamento dell'emicrania. Gli effetti indesiderati riportati di seguito sono quelli che negli studi clinici sono stati considerati correlati al trattamento con DIFMETRÉ, sono elencati per classificazione sistemica organica e frequenza, e riportati secondo terminologia MedDRA. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (≤1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiache	
Comuni	tachicardia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comuni	vertigine
Patologie dell'occhio	
Non comuni	compromissione della visione
Patologie gastrointestinali	
Comuni	nausea

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comuni	vomito, dispepsia, gastrite, dolore addominale superiore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comuni	astenia, malessere, brividi, dolore.
Infezioni ed infestazioni	
Non comuni	influenza
Patologie del sistema nervoso	
Comuni	capogiro, tremore.
Non comuni	parestesia, stupor, perdita di coscienza, sonnolenza, alterazione dell'attenzione.
Disturbi psichiatrici	
Non comuni	agitazione, acatisia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comuni	dispnea
Patologie della cute e del tessuto cutaneo	
Non comuni	iperidrosi
Patologie vascolari	
Non comuni	ipotensione

Altri effetti indesiderati riportati durante la commercializzazione sono stati:
aritmia, secchezza delle fauci, diarrea, alterazioni della crasi ematica, confusione, rash cutaneo, ipertensione.
I dati provenienti dagli studi clinici e dalla commercializzazione indicano che le supposte dosaggio basso hanno una minore incidenza di effetti indesiderati rispetto alle compresse e alle supposte.
Gli eventi avversi più comunemente osservati con l'indometacina sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo somministrazione di indometacina sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.
Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riportate reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).
Per la presenza di proclorperazina, in teoria potrebbero manifestarsi sintomi anticolinergici (stipsi, secchezza delle fauci, sedazione) o sintomi extrapiramidali; tuttavia a dosaggi fino a 40 mg al giorno la proclorperazina è priva di effetti collaterali significativi.
I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe della proclorperazina (neurolettici): casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa.

Per la presenza di caffeina si può verificare una sindrome da iperstimolazione da caffeina con agitazione, irrequietezza, insonnia, tremori, palpitazioni, tachicardia, ipertensione.
Inoltre l'assunzione continuativa di farmaci contenenti caffeina può portare ad una reazione da sospensione, caratterizzata per lo più da cefalea.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Dall'immissione in commercio non vi sono state segnalazioni dovute ad un sovradosaggio con DIFMETRÉ. Tenuto conto della posologia raccomandata di DIFMETRÉ, un sovradosaggio è improbabile.

Sintomi
Le manifestazioni cliniche conseguenti ad un sovradosaggio acuto di indometacina non sono note: probabilmente i sintomi di tossicità sono a carico del tratto gastroenterico e del sistema nervoso centrale.
Il sovradosaggio di caffeina risulta generalmente in una bassa tossicità. Una grave intossicazione da caffeina può portare a nausea, vomito, ansia, tremore, convulsione, tachicardia, aritmia, ipotensione, ipokaliemia e acidosi lattica metabolica.
Eventuali effetti da sovradosaggio della proclorperazina, il cui basso dosaggio rende tuttavia piuttosto improbabile tale evenienza sono: sintomi extrapiramidali accompagnati da confusione, sonnolenza o agitazione, disturbi della concentrazione, convulsioni o alterazioni elettrocardiografiche.

Trattamento
Il trattamento è essenzialmente sintomatico e di supporto. Utile è il lavaggio gastrico, soprattutto se sollecito. A causa della distonia le vie aeree devono essere mantenute libere. In caso di ipotensione la ventilazione deve essere agevolata; il paziente deve essere messo in posizione supina ed eventualmente essere trattato con infusione lenta di noradrenalina o metaraminolo o altri vasopressori per via intramuscolare.
Non usare adrenalina.
L'emodialisi non è di alcun aiuto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemicranici
Codice ATC: N02CX99

Meccanismo d'azione/farmacologia
I tre principi attivi di DIFMETRÉ hanno dimostrato di possedere attività farmacologiche specifiche per il trattamento dell'emicrania e della cefalea.
Diversamente da altri FANS, l'indometacina è correlata chimicamente alla serotonina ed ha una specifica azione analgesica centrale e vasocostrittrice sul circolo cefalico. La caffeina ha un effetto analgesico centrale di tipo colinergico e, in aggiunta ai FANS, ha dimostrato di ridurre del 40% la dose di FANS necessaria per ottenere l'effetto analgesico. La proclorperazina è una fenotiazina con proprietà antiemetiche ed analgesiche centrali di tipo colinergico.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In modelli animali di emicrania, ognuno dei tre principi attivi ha dimostrato di ridurre l'iperalgesia a dosi 10 volte inferiori a quelle analgesiche. La riduzione dell'iperalgesia indotta dalla associazione dei tre principi attivi è stata significativamente superiore rispetto a quella indotta dai singoli principi attivi. Inoltre l'indometacina e l'associazione dei tre principi attivi di DIFMETRÉ hanno dimostrato di abolire la sensitizzazione centrale e periferica, che si instaura durante l'attacco emicranico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Indometacina
L'indometacina è rapidamente assorbita dal tratto gastroenterico sia per via orale che rettale; la biodisponibilità è quasi del 100% per via orale e dell'80-90% per via rettale; il picco ematico (T_{max}) è compreso tra 1/2 ora e 2 ore; più del 90% dell'indometacina è legato alle proteine plasmatiche; il volume di distribuzione è compreso tra 0.34 e 1.57 l/kg; viene metabolizzata nel fegato in metaboliti inattivi, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 2-8 ore; viene escreta per il 60% con le urine, massimamente sotto forma di glicuronide, e il resto con le feci.

Caffeina
La caffeina è rapidamente e quasi completamente assorbita sia per via orale che rettale; il T_{max} è di circa 1 ora; il 35% della caffeina è legato alle proteine plasmatiche; il volume di distribuzione è di 0.53 l/kg; viene completamente metabolizzata nel fegato in metaboliti attivi, dei quali il principale è la paraxantina; il $t_{1/2}$ è di 4-5 ore; è escreta con le urine sotto forma di acido l-metilurico e l-metilxantina.

Proclorperazina
La proclorperazina è facilmente assorbita dal tratto gastrointestinale; la biodisponibilità orale è bassa; il T_{max} è di 1.5-5 ore; il volume di distribuzione è di 12.9-17.7 l/kg; viene estensivamente metabolizzata nel fegato; il $t_{1/2}$ è di 6.8-9 ore; è escreta con le urine e le feci sotto forma di numerosi metaboliti.

Associazione
Le proprietà farmacocinetiche di DIFMETRÉ in soggetti sani non sono differenti da quelle dei singoli principi attivi.
In soggetti sani, dopo singola somministrazione orale di DIFMETRÉ, il T_{max} è stato di 1.9-1.4-2.4 ore, rispettivamente per l'indometacina, la caffeina e la proclorperazina.
Il $t_{1/2}$ in soggetti sani di una singola somministrazione orale di DIFMETRÉ è di circa 6 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità effettuati con l'associazione di indometacina, caffeina e proclorperazina nelle stesse proporzioni di DIFMETRÉ hanno mostrato i seguenti risultati:

Tossicità acuta: nel cane, somministrando per via rettale supposte contenenti i principi attivi in una quantità tre volte superiore a quella contenuta in DIFMETRÉ supposte, non è possibile rilevare fenomeni tossici acuti, anche somministrando il massimo numero possibile di supposte.

Tossicità cronica: nel cane, una dose per via rettale pari a 3 volte quella umana, è perfettamente tollerata sia clinicamente che anatomo-patologicamente per un periodo di 6 mesi. Una dose pari a 6 volte quella umana è capace di indurre delle lesioni a carico dell'apparato gastro-enterico. Una dose

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pari a 12 volte la dose umana induce gravi lesioni gastro-intestinali, che portano all'exitus, nella maggior parte degli animali.

Teratogenesi e tossicità fetale: nel cane una dose per via rettale da 3 a 6 volte quella umana non è teratogena e non determina tossicità fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DIFMETRÉ compresse rivestite
Una compressa rivestita contiene: mannitolo (E421), silice colloidale idrata (E551), povidone (E1201), talco (E553b), amido di mais, magnesio stearato (E470b), gomma arabica, **saccarosio**, cera carnauba bianca.

DIFMETRÉ compresse effervescenti
Una compressa effervescente contiene: acido citrico anidro (E330), sodio idrogeno carbonato (E500), sodio carbonato, **sorbitolo** (E420), saccarina sodica (E954), aroma limone, macrogol 6 glicerol caprilocaprato, simeticone emulsione al 30%.

DIFMETRÉ supposte
Una supposta contiene: gliceridi semisintetici solidi q.b. a g 1,5.

DIFMETRÉ dosaggio basso supposte
Una supposta dosaggio basso contiene: gliceridi semisintetici solidi q.b. a g 1,5.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse rivestite e supposte: 5 anni.
Compresse effervescenti: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

DIFMETRÉ compresse rivestite: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
DIFMETRÉ compresse effervescenti: non conservare a temperatura superiore a 30°C; conservare nella confezione originale.
DIFMETRÉ supposte e DIFMETRÉ dosaggio basso supposte: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIFMETRÉ compresse rivestite: confezione contenente un blister da 20 compresse rivestite.
DIFMETRÉ compresse effervescenti: confezione contenente 20 compresse effervescenti sigillate singolarmente in strip multistrato (carta/ polietilene/alluminio/copolimero di polietilene).
DIFMETRÉ supposte: confezione contenente 6 supposte in alveoli di PVC.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

DIFMETRÉ dosaggio basso supposte: confezione contenente 6 supposte in alveoli di PVC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BGP Products S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIFMETRÉ compresse rivestite:	AIC 021633021
DIFMETRÉ compresse effervescenti:	AIC 021633058
DIFMETRÉ supposte:	AIC 021633019
DIFMETRÉ supposte dosaggio basso:	AIC 021633033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

DIFMETRÉ compresse rivestite: astuccio da 20 compresse:	18-12-1971
DIFMETRÉ compresse effervescenti: astuccio da 20 compresse:	11-01-2014
DIFMETRÉ supposte: astuccio da 6 supposte:	21-03-1970
DIFMETRÉ supposte dosaggio basso: astuccio da 6 supposte:	28-06-1979

Data del rinnovo più recente

DIFMETRÉ compresse rivestite: astuccio da 20 compresse:	31-05-2010
DIFMETRÉ supposte: astuccio da 6 supposte:	31-05-2010
DIFMETRÉ supposte dosaggio basso: astuccio da 6 supposte:	31-05-2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco