

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diclofenac potassico 50 mg/ml.

Eccipienti con effetti noti: alcol etilico, bicarbonato di potassio, rosso allura (E129).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

EMINOCS è indicato per il trattamento di breve durata dei seguenti disturbi acuti:

- infiammazioni dolorose in seguito a traumi, es. distorsioni;
- infiammazione e dolore post-operatori, es. dopo interventi chirurgici dentali od ortopedici;
- dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In generale, la dose iniziale consigliata per gli adulti è di 100-150 mg al giorno (2-3 ml al giorno). Nei casi più lievi sono generalmente sufficienti 50-100 mg (1-2 ml al giorno).

La dose giornaliera va di solito ripartita in 2-3 somministrazioni.

Nella dismenorrea primaria, la dose giornaliera, che deve essere valutata su base individuale, è generalmente di 50-150 mg (1-3 ml).

Come dose iniziale si utilizzano 50 - 100 mg (1-2 ml), che può essere aumentata fino ad un massimo di 200 mg al giorno (4 ml) nel corso di diversi cicli mestruali. L'inizio del trattamento deve essere concomitante all'insorgenza dei primi sintomi e, a seconda della loro intensità, può essere prolungato per diversi giorni.

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza d'uso di EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale nei bambini al di sotto di 14 anni di età non sono state valutate. EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale non è pertanto raccomandato per l'uso nei bambini al di sotto dei 14 anni di età.

Nei ragazzi al di sopra dei 14 anni sono generalmente sufficienti 50-100 mg (1-2 ml al giorno). La dose giornaliera va di solito ripartita in 2-3 somministrazioni.

Modo di somministrazione

EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti. Prelevare la quantità di millilitri prescritta usando l'apposita pipetta, versare quindi la quantità prelevata in un bicchiere con dell'acqua e bere immediatamente. Dopo l'apertura, chiudere il flacone usando il coperchio munito della pipetta dosatrice.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità nota al principio attivo o ad altre sostanze chimicamente correlate, p.es. acido acetilsalicilico ed altri FANS, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), diclofenac è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Emorragie cerebrovascolari.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- Pregressa discrasia ematica.
- Stati di depressione midollare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, incluso gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare, nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, in rari casi con diclofenac possono verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al medicinale.

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 emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione anche fatali che possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali. 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 storia di tossicità GI, in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI). E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti, agenti antiaggreganti o inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti epatici

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

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

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

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

L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, inclusa 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. EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Poiché nei pazienti con anamnesi di ipertensione sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema correlati alla terapia con FANS, è necessario eseguire controlli appropriati e fornire le opportune raccomandazioni.

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.

Questo medicinale contiene etanolo al 30%. Quest'ultimo è dannoso per coloro che soffrono di alcolismo. Ciò è da tenere presente nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

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), reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria, sono più frequenti che in altri pazienti. 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.

Popolazione pediatrica

EMINOCS non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 14 anni (vedere paragrafo 4.2).

EMINOCS 50 mg/ml è raccomandato solo per brevi periodi di trattamento (1 settimana circa). Poiché le indicazioni dichiarate hanno una durata limitata nel tempo, EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale è solitamente raccomandata per trattamenti di brevi periodo (1 settimana circa).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

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

Diuretici ed agenti antipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (p. es. betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. Quindi, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. 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 ad un aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela, poichè la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 agli 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. Si raccomanda 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 che non sono in terapia con ciclosporina.

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

Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina a causa di un prevedibile aumento dell'esposizione alla fenitoina.

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

Potenti inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come 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 delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un rischio aumentato di aborto spontaneo e di malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nel primo periodo della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% a circa 1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Nell'animale, si è visto che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine provoca un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrio-fetale.

Inoltre, in animali ai quali era stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante l'organogenesi, è stato registrato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari. Nel corso del primo e del secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato a meno che non sia veramente necessario. Se il diclofenac viene utilizzato da una donna che sta cercando di concepire, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile ed il trattamento deve essere della minore durata possibile.

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

- *il feto a:*

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

- *la madre ed il neonato, alla fine della gravidanza, a:*

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

Di conseguenza, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

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

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 devono astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro Molto raro	eosinofilia trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	
Raro Molto raro	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock). edema angioneurotico (incluso edema facciale).
Disturbi psichiatrici	
Molto raro	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche.
Patologie del sistema nervoso	
Comune Raro Molto raro	cefalea, capogiri. sonnolenza. parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansia, 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 Molto raro	vertigini. 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 Molto raro	asma (compresa dispnea) polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune Non comune Raro Molto raro Non nota	nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia. eruttazioni. gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione). colite (inclusa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite. colite ischemica
Patologie epatobiliari	
Comune	aumento delle transaminasi.

Raro Molto raro	epatite, ittero, disturbi epatici. epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune Raro Molto raro	rash. orticaria. 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 nefrosica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune Raro	edema periferico. edema, formazioni di cisti.
Esami diagnostici	
Raro	riduzione dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito.

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). Inoltre, sono stati osservati aumenti dell'attività della fosfatasi alcalina e dei livelli di glucosio ematico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Misure terapeutiche

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

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

Dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiinfiammatori ed antireumatici non steroidei – Codice ATC: M01AB05.

Meccanismo d'azione

EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale, contiene diclofenac come sale di potassio, un inibitore della sintesi delle prostaglandine con proprietà antiflogistiche, antipiretiche ed analgesiche. Data la sua rapidità di effetto, EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale, è indicato per il trattamento del dolore acuto e degli stati infiammatori. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, riveste un ruolo importante nel meccanismo d'azione del farmaco poiché le prostaglandine sono tra le principali cause dell'infiammazione, dello sviluppo dell'infiammazione del dolore e della febbre.

Effetti farmacodinamici

In presenza di un'infiammazione, ad esempio in seguito ad un trauma o ad intervento chirurgico, EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale risolve rapidamente sia il dolore a riposo che al movimento, come pure riduce l'infiammazione e il gonfiore (edema della ferita). Inoltre, gli studi clinici hanno messo in evidenza che il principio attivo di EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale riduce l'intensità dell'emorragia e risolve il dolore nella dismenorrea primaria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il diclofenac viene assorbito rapidamente e completamente da EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale. In un intervallo di tempo compreso tra i 5 ed i 45 minuti dopo l'assunzione (dose totale di 50 mg/ml), la concentrazione media raggiunta nel plasma è circa di 1700 ng/ml. Non ci sono evidenze che la quantità totale di diclofenac assorbito diminuisca qualora il farmaco venga assunto assieme al cibo, ma potrebbe essere ridotta la velocità iniziale di assorbimento. La quantità assorbita è direttamente proporzionale alla dose somministrata. Circa la metà del principio attivo viene metabolizzato dal fegato durante il primo passaggio (effetto primo passaggio); di conseguenza, l'area sotto la curva dopo somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si osserva dopo una somministrazione parenterale di una medesima dose. L'andamento farmacocinetico non cambia con somministrazioni ripetute e non si hanno fenomeni di accumulo se vengono seguiti gli intervalli di dosaggio raccomandati.

Distribuzione

Il diclofenac si lega per il 99,7 % con le proteine plasmatiche e specialmente con l'albumina (99,4 %). Il volume apparente di distribuzione è 0,12 - 0,17 l/Kg.

Il diclofenac passa nel liquido sinoviale raggiungendo la massima concentrazione dalle 2 alle 4 ore dopo il picco plasmatico; la sua emivita è di 3-6 ore nel liquido sinoviale; 2 ore dopo il

raggiungimento del picco plasmatico, la concentrazione di diclofenac nel liquido sinoviale è superiore a quella del sangue e rimane più elevata fino alle 12 ore successive alla somministrazione.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac avviene parzialmente per glucuronazione e principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione che danno origine a vari metaboliti (3'-idrossi, 4'-idrossi, 5'-idrossi, 4',5'-diidrossi e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi metaboliti sono convertiti principalmente in coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi anche se con minore attività rispetto al diclofenac.

Eliminazione

La clearance plasmatica del diclofenac è di 263 ± 56 ml/min (valore medio \pm deviazione standard), l'emivita plasmatica di eliminazione è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti sopraelencati, inclusi i due attivi, presentano un'emivita breve di 1-3 ore; il metabolita non attivo, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica più lunga. Circa il 60% della dose somministrata viene escreta nelle urine come coniugato glucuronico di una sostanza immodificata e in forma di metaboliti. Anche la maggior parte dei metaboliti sono convertiti in coniugati glucuronici. Meno dell'1% sono escreti come sostanze attive immodificate. Il resto della dose somministrata viene eliminata come metaboliti con la bile e quindi nelle feci.

Insufficienza renale

Studi con singola somministrazione endovenosa di una dose di 50 mg di ^{14}C -diclofenac in quattro pazienti affetti da insufficienza renale di vario grado (clearance della creatinina 3-42 ml/min.) hanno dimostrato che i valori iniziali di radioattività nel sangue hanno un ordine di grandezza comparabile a quello di persone con funzionalità renale normale. La biodisponibilità è stata marcatamente maggiore nei pazienti con clearance della creatinina di appena 3 ml/min nei quali si assiste ad un ridotto tasso di eliminazione dei coniugati del diclofenac e dei suoi metaboliti primari. La concentrazione plasmatica di tutti i metaboliti del diclofenac aumenta contemporaneamente nei casi di insufficienza renale, anche se dopo 24 ore questa non differisce da quella dei pazienti con normale funzionalità renale.

In caso di grave insufficienza renale la concentrazione allo stato stazionario di tutti i metaboliti del diclofenac per una dose di 2 x 50 mg b.i.d può essere quattro volte più elevata che nei pazienti con funzionalità renale normale. Ancora, d'altro canto, i metaboliti presenti erano principalmente coniugati, di bassa attività farmacologica e la clearance renale era compensata da extra clearance della sostanza originale e dei metaboliti attraverso la colecisti.

Insufficienza epatica

Per i pazienti con epatite cronica o cirrosi epatica compensata, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac è lo stesso dei pazienti con fegato sano. Tuttavia per i disturbi gravi della funzionalità epatica non possono essere esclusi effetti negativi sulla cinetica e sul metabolismo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità con dosi multiple sono stati eseguiti su ratti, cani e scimmie. Alle dosi tossiche gli effetti osservati sono stati: ulcera gastrointestinale e disordini del quadro ematologico in tutte le specie.

Il diclofenac non ha influenzato la fertilità di animali progenitori (ratti) e neppure lo sviluppo pre-, peri- e postnatale della prole. Non sono stati rilevati effetti teratogeni in topi, ratti e conigli.

In vari esperimenti *in vitro* ed *in vivo* non è stato dimostrato alcun effetto genotossico, e in studi a lungo termine in ratti e topi non è stato rilevato un potenziale effetto cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol etilico, glicerolo, bicarbonato di potassio, sucralosio, rosso allura (E129), blu brillante (E133), acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura la soluzione può essere conservata per 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EMINOCS 50 mg/ml soluzione orale è confezionato in flaconi di vetro marrone nelle confezioni di 20, 25, 50 o 100 ml con tappo a vite in polipropilene sul quale è applicata una pipetta dosatrice in vetro munita di pompetta aspirante.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“50 mg/ml soluzione orale” 1 flacone di vetro scuro da 20 ml	AIC 038049019
“50 mg/ml soluzione orale” 1 flacone di vetro scuro da 25 ml	AIC 038049021
“50 mg/ml soluzione orale” 1 flacone di vetro scuro da 50 ml	AIC 038049033
“50 mg/ml soluzione orale” 1 flacone di vetro scuro da 100 ml	AIC 038049045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Ottobre 2008

Data del rinnovo più recente: 22 Dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

Agenzia Italiana del Farmaco