



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOFENAC DOC Generici 75 mg compresse a rilascio prolungato.

DICLOFENAC DOC Generici 100 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato da 75 mg contiene:

Principio attivo: diclofenac sodico 75 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: destrati (fonte di glucosio).

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

Ogni compressa a rilascio prolungato da 100 mg contiene:

Principio attivo: diclofenac sodico 100 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: destrati (fonte di glucosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattie reumatiche infiammatorie e degenerative quali:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismi non articolari.

Stati dolorosi da flogosi di origine non reumatica o a seguito di un trauma.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100-150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg).

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50-150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50 - 100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni. Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, preferibilmente prima dei pasti. Nel trattamento di pazienti anziani il dosaggio deve essere attentamente stabilito dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione della dose sopraindicata.

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

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (vedere sezione 4.4).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), diclofenac è anche controindicato in pazienti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.
- In corso di terapia diuretica intensiva.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.

Diclofenac non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 14 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

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

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 sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: 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.

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere sezione 4.2).

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

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

Questo medicinale contiene destrati, una fonte di glucosio (i destrati sono composti dal 93% di destrosio monoidrato e dal 7% di maltodestrine). La quantità totale di glucosio presente nell'unità di dosaggio è circa 69 mg (per le compresse da 75 mg) e 94 mg (per le compresse da 100 mg) per dose).

I pazienti che soffrono di rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disturbi gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazione gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere sezione 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 (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 medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale.

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI). È 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 sezione 4.5).

I FANS devono essere somministrati con cautela e sotto stretta sorveglianza medica nei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere sezione 4.8).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con 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 (per esempio infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/di) e al trattamento a lungo termine.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare e i pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ed 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 cutanei

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

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 (p. 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 in pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

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

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 particolare cautela in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per pazienti allergici ad altre sostanze, ad esempio pazienti che presentano reazioni cutanee, prurito o orticaria.

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

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.

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

La somministrazione di diclofenac dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità (vedere sezione 4.6).

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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 a base 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 e antiipertensivi: come altri FANS l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antiipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o antagonisti dell'angiotensina II) può causare una riduzione del loro effetto antiipertensivo. Quindi, l'associazione deve essere somministrata 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.

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 a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono diclofenac in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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 sezione 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 sezione 4.4).

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela, poichè 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 sezione 4.4).

Antidiabetici: studi clinici hanno dimostrato che diclofenac può essere somministrato insieme ad antidiabetici orali senza influenzare il loro effetto clinico. Tuttavia, sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante che ha richiesto una modifica della 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 clearance tubulare renale di metotrexato aumentandone i livelli. È raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac, 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexato, poichè le concentrazioni ematiche di metotrexato, e di conseguenza la tossicità di questa sostanza, possono aumentare.

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

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

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

Colestipolo e colestiramina: queste sostanze possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno 1 ora prima o 4 - 6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

Potenti inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone e voriconazolo); ciò potrebbe portare ad un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac a causa della diminuzione della sua metabolizzazione.

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 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

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

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

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 e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Tabella 1

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

Comune	Aumento delle transaminasi
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Raro	Orticaria
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro	Edema

Qualora dovessero subentrare disturbi gravi, in particolare dolori epigastrici o emorragie gastrointestinali manifeste od occulte (feci scure), il trattamento deve essere interrotto e deve essere consultato il medico.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Misure terapeutiche

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

Categoria farmaco terapeutica: Farmaci antinfiammatori ed antireumatici; derivati dell'acido acetico e sostanze correlate.

Codice ATC: M01AB05.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

- Analgesia: allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75-150 mg), acido acetilsalicilico (3-5 g).
- Flogosi e infiammazione: si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al di. Il meccanismo d'azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine e, in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento per os: completo.

Picco dei livelli serici: entro due ore.

Legame proteico: 99,7% (albumine).

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

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

Dopo circa 20 minuti dall'iniezione intramuscolare di 75 mg di diclofenac sodico si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica, 2,5 µg/ml (8 µmoli/l).

La concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione i.m., è circa due volte più estesa rispetto ad una stessa dose somministrata per via orale o rettale, in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, subisce l'effetto di primo passaggio.

Il profilo farmacocinetico rimane immutato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2-4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il $t_{1/2}$ apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.

Tuttavia, dopo solo 4 o 6 ore le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nei fluidi sinoviali che nel plasma e rimangono più alte fino a 12 ore.

La biotrasformazione del diclofenac sodico coinvolge parzialmente il meccanismo di glicuronazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glicuronazione.

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀

- nel topo per os: 1300 mg/kg dopo 48 h: 231 mg/kg dopo 15 gg.

- nel ratto per os: 1500 mg/kg dopo 48 ore: 233 mg/kg dopo 15 gg.

- nella cavia per os: 1250 mg/kg dopo 48 ore.

La tossicità cronica nei trattamenti per os di 90 giorni nel ratto (dosi di 0,5 e 2 mg/kg/die) è risultata praticamente nulla.

Dosi di 5 e 15 mg/kg/die, somministrate per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità.

Mutagenesi e carcinogenesi: gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno o carcinogenico del diclofenac.

Analgesia: test all'acido acetico nel ratto DE₅₀ = 2,5 mg/kg p.o.

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

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

$$\text{Indice terapeutico analgesia: } \frac{DL_{50}}{DE_{50}} : 88$$

$$\text{Indice terapeutico infiammazione: } \frac{DL_{50}}{DE_{50}} : 50$$

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DICLOFENAC DOC Generici 75 mg compresse a rilascio prolungato:

destrati, cellulosa microcristallina, idrossietilcellulosa, magnesio stearato, ipromellosa, polietilenglicole 3350, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), cera carnauba.

DICLOFENAC DOC Generici 100 mg compresse a rilascio prolungato:

destrati, cellulosa microcristallina, idrossietilcellulosa, magnesio stearato, ipromellosa, polietilenglicole 3350, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), cera carnauba.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC.

Confezioni:

75 mg compresse a rilascio prolungato: astuccio da 30 compresse.

100 mg compresse a rilascio prolungato: astuccio da 21 compresse.

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

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

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

DICLOFENAC DOC Generici 75 mg compresse a rilascio prolungato AIC n. 033727013.

DICLOFENAC DOC Generici 100 mg compresse a rilascio prolungato AIC n. 033727025.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1999.

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2017.