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.
Eccipente(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.
Eccipente(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
Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative quali:
- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismo extra-articolare.

Stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica.
Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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).

Adulti
Come regola il dosaggio iniziale giornaliero è di 100-150 mg (1 compressa a rilascio prolungato di DICLOFENAC DOC Generici 100 mg o 2 compresse a rilascio prolungato di DICLOFENAC DOC Generici 75 mg).

Nei casi lievi e nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2-3 somministrazioni. Qualora i sintomi fossero più marcati durante la notte o al mattino, DICLOFENAC DOC Generici 75 o 100 mg compresse a rilascio prolungato dovrebbe essere assunto preferibilmente la sera.

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.

Popolazioni speciali:
Anziani (65 anni o più)
In linea generale, non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. Comunque, sul piano medico di base, è richiesta cautela, soprattutto per i pazienti anziani fragili o per quelli con un basso peso corporeo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)
DICLOFENAC DOC Generici 75 mg e 100 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA I) o significativi fattori di rischio cardiovascolare
I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per malattia cardiovascolare devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
DICLOFENAC DOC Generici è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR < 30 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafo 4.3).
Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione renale, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando DICLOFENAC DOC Generici è somministrato a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
DICLOFENAC DOC Generici è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).
Non sono stati eseguiti studi specifici in pazienti con compromissione epatica, quindi non può essere definito uno specifico aggiustamento della dose. Si raccomanda cautela quando DICLOFENAC DOC Generici è somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, preferibilmente durante i pasti e non devono essere frazionate o masticate. 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).

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.
- 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).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)
- Insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73 m^2).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOFENAC DOC Generici è controindicato anche in quei soggetti nei quali si possono verificare, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori, asma, angioedema, orticaria o riniti acute (reazioni di reattività crociata indotta da FANS) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Terapia diuretica intensiva in corso.
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.
- DICLOFENAC DOC Generici 75 mg e 100 mg compresse a rilascio prolungato è altresì controindicato in età pediatrica (<14 anni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Informazioni generali
Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Interazione con altri FANS
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.

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.

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

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

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

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8).
Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8).

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 deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2).
L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).
Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, agenti antiaggreganti come l'aspirina o inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 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 paragrafo 4.8).

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

Effetti epatici
In caso di prescrizione di diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica in quanto la loro condizione può essere esacerbata.
Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica. Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.
Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac 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, negli anziani, in pazienti in trattamento concomitante 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 (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, incluse 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. DICLOFENAC DOC Generici deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari
Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I) 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/die) e al trattamento a lungo termine.

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.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione.

I pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di eventi aterotrombotici gravi (ad es. dolore toracico, fiato corto, debolezza, difficoltà di parola), che possono verificarsi senza alcuna avvisaglia. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente un medico nel caso si verifichi uno di questi eventi.

Effetti ematologici
Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono indicati 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 (per es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporsi all'emergenza). Questo vale anche per pazienti allergici ad altre sostanze, ad esempio pazienti che presentano reazioni cutanee, prurito o orticaria.

Altri effetti
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 DOC Generici dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
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 affetti di rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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 insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare le concentrazioni plasmatiche. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare le concentrazioni plasmatiche. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

Diuretici ed agenti antiipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)) può causare una riduzione 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.
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 DOC Generici in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.
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 diuretici risparmiatori di potassio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim 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 può aumentare la frequenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti e agenti antipiastrinici: si raccomanda cautela, poichè la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene le indagini cliniche non sembrino 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: studi clinici hanno dimostrato che diclofenac può essere assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare 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 liberazione 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, 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 dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: quando si usa fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, a causa di un prevedibile incremento 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 1 ora prima o 4 - 6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

Inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive diclofenac insieme a inibitori del CYP2C9 (come sulfinpirazone 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.

Induttori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a induttori del CYP2C9 (come rifampicina); ciò potrebbe portare ad una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche e dell'esposizione al diclofenac.

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 (come nel caso dei FANS) nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5 %. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre- e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.
Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.
Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta 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. Si raccomanda pertanto di non somministrare diclofenac 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 (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'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 (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 (compresi 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	Parestesia, 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	
Non comune*:	Palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Non nota	Sindrome di Kounis
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, diminuzione dell'appetito
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia, stenosi o perforazione gastrointestinale che può portare a peritonite)
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica, colite ischemica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento delle transaminasi
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash

Raro	Orticaria
Molto raro	Dermatiti bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora di Schonlein Henoch, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Danno renale acuto (insufficienza renale acuta), ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro	Edema

* La frequenza riflette i dati del trattamento a lungo termine ad alto dosaggio (150 mg/die).

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/die) 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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

Misure terapeutiche
Il trattamento dell'avvelenamento acuto da antinfiammatori non steroidei, 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 gli antinfiammatori non steroidei, 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: antinfiammatorio ed antireumatico non steroideo; derivati dell'acido acetico e sostanze correlate.
Codice ATC: M01AB05.

Meccanismo d'azione
DICLOFENAC DOC Generici contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici
Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche del diclofenac fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.
In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, diclofenac risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.
Le compresse di diclofenac a rilascio prolungato da 75 e 100 mg sono particolarmente utili per i pazienti in cui un dosaggio giornaliero di 75 o 100 mg è appropriato in base al quadro clinico. La possibilità di prescrivere il farmaco in una singola dose giornaliera semplifica notevolmente il trattamento a lungo termine e aiuta ad evitare la possibilità di errori nel dosaggio. Le compresse a rilascio prolungato da 75 mg permettono anche di frazionare in due somministrazioni la dose massima giornaliera di 150 mg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La quantità di diclofenac immodificato e di metaboliti idrossilati presenti nelle urine dimostrano che la quantità di diclofenac rilasciata e assorbita con una compressa di diclofenac a rilascio prolungato è la stessa di quella di una compressa gastroresistente. Tuttavia la biodisponibilità sistemica di diclofenac rilasciato da una compressa di diclofenac a rilascio prolungato è in media pari a circa l'82% di quella raggiunta con la stessa dose di diclofenac somministrato con una compressa gastroresistente (a causa probabilmente di un metabolismo di primo passaggio che dipende dalla velocità di rilascio). Come conseguenza del rilascio più lento di principio attivo dalle compresse di diclofenac a rilascio prolungato, le concentrazioni di picco raggiunte sono più basse di quelle osservate dopo somministrazione di compresse gastroresistenti.
Le concentrazioni di picco medie di 0,5 o 0,4 µg/ml (1,6 o 1,25 µmol/l) vengono raggiunte in media 4 ore dopo l'assunzione di una compressa a rilascio prolungato da 100 o 75 mg.
Il cibo non ha alcuna influenza clinicamente rilevante sull'assorbimento e sulla disponibilità sistemica delle compresse di diclofenac a rilascio prolungato.
D'altra parte, si possono osservare concentrazioni plasmatiche medie di 13 ng/ml (40 nmol/l) dopo 24 (16) ore dalla somministrazione di una compressa di diclofenac a rilascio prolungato rispettivamente da 100 (75) mg. La quantità assorbita è proporzionale alla dose somministrata.
Poiché circa metà del diclofenac è metabolizzato nel fegato a causa dell'effetto di primo passaggio, l'area sotto la curva (AUC) in seguito a somministrazione orale o rettale è circa la metà di quella che si ottiene dopo la somministrazione di una dose equivalente per via parenterale.
Il profilo farmacocinetico rimane immodificato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.
In corso di trattamento con le compresse a rilascio prolungato da 100 mg somministrate una volta al giorno o con le compresse a rilascio prolungato da 75 mg somministrate due volte al giorno, le concentrazioni di valle sono circa 22 ng/ml o 25 ng/ml (70 nmol/l o 80 nmol/l).

Distribuzione
Legame proteico: il 99,7% di diclofenac è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,4%). Il volume apparente di distribuzione calcolato è di 0,12-0,17 l/kg.
Il diclofenac penetra nel fluido sinoviale, dove le concentrazioni massime si misurano 2-4 ore dopo il raggiungimento del picco plasmatico. L'emivita apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.
2 ore dopo il raggiungimento dei valori plasmatici di picco, le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nel fluido sinoviale che nel plasma, e tali rimangono fino a 12 ore.

Biotrasformazione
La biotrasformazione del diclofenac avviene in parte per glucuronidazione della molecola come tale, ma principalmente per singola o multipla idrossilazione e metossilazione, dando luogo a diversi metaboliti fenolici (diclofenac-3'-idrossi-,4'-idrossi-,5-idrossi-,4'-5- diidrossi-, e 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac). Questi ultimi sono in gran parte convertiti a coniugati glucuronici. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore rispetto al diclofenac.

Eliminazione
La clearance totale sistemica del diclofenac dal plasma è di 263 ± 56 ml/min (valore medio ± deviazione standard). L'emivita plasmatica terminale è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due attivi, hanno un'emivita plasmatica breve, pari a 1-3 ore. Un metabolita, il 3'-idrossi- 4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica molto più lunga; tuttavia, questo metabolita è virtualmente inattivo.
Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di coniugato glucuronico della molecola intatta e come metaboliti, la maggior parte dei quali viene anche convertita a coniugati glucuronici; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti con la bile e nelle feci.

Caratteristiche nei pazienti
Non sono state osservate 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 immodificato dopo somministrazione di una singola dose. Con valori di clearance della creatinina <10 ml/minuto, i livelli plasmatici teorici allo steady-state dei metaboliti idrossilati sono circa 4 volte più alti rispetto ai soggetti normali. Comunque, i metaboliti sono eliminati in fase finale attraverso la bile.
In caso di insufficienza epatica (epatiti croniche, cirrosi non scompensate), la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza malattia epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Diclofenac
I dati preclinici degli studi di tossicità acuta e a dose ripetuta, nonché quelli ricavati da studi di genotossicità, mutagenesi e carcinogenesi con diclofenac non hanno mostrato alcun rischio specifico per l'uomo alle usuali dosi terapeutiche.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
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
Settembre 2021.