

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tratul Plus capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă gastrorezistentă conține diclofenac sodic 50 mg , clorhidrat de tiamină (vitamina B<sub>1</sub>) 50 mg, clorhidrat de piridoxină (vitamina B<sub>6</sub>) 50 mg, ciancobalamină (vitamina B<sub>12</sub>) 0,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsule gelatinoase tari, cu lungimea de 19 mm și diametrul de 6,5 mm, având corpul ivoriu și capul portocaliu suedez; conțin un granulat cu diclofenac de culoare albă și un granulat cu vitamine de culoare roz cu miros caracteristic de clorhidrat de tiamină.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratul Plus este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste pentru:

- durere de etiologie non-inflamatorie;
- afecțiuni reumatismale de etiologie inflamatorie cum sunt:
  - Poliartrită reumatoidă;
  - Spodilită anchilozantă (boala Bechterew);
  - Artroză;
  - Spondilartrită;
  - Nevralgii cum sunt sindromul cervical, lumbago, ischialgie.
  - Reumatism abarticular.
  - Atacurile acute de gută.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Dozajul trebuie adaptat individual în funcție de tabloul clinic. În general, doza zilnică totală, se divide în două sau trei doze.

#### Doze

În funcție de severitatea bolii, doza recomandată este de 1-3 capsule pe zi, echivalent la 50-150 mg diclofenac sodic.

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 18 ani și peste*

La inițierea terapiei doza recomandată este de 100 - 150 mg diclofenac sodic (1 capsulă de 2 - 3 ori pe zi). În general, doza de întreținere adecvată este de 1 capsulă o dată sau de două ori pe zi. Doza maximă de 3 capsule pe zi nu trebuie depășită.

#### *Pacienți cu afectare a funcției renale*

Nu există studii privind recomandarea unei doze specifice. Diclofenacul nu trebuie utilizat de pacienți cu afectare severă a funcției renale.

#### *Pacienți cu afectare a funcției hepatice*

Nu există studii privind recomandarea unei doze specifice. Diclofenacul nu trebuie utilizat de pacienți cu afectare severă a funcției hepatice.

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)*

La persoanele vârstnice trebuie acordată o atenție specială datorită celorlalte boli asociate vârstei sau datorită greutății corporale scăzute. În special, se recomandă ca pacienții vârstnici și persoanele subponderale să utilizeze cea mai mică doză eficientă (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Tratul plus nu trebuie utilizat de copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate mare de lichid, de preferat înaintea meselor.

Capsulele nu trebuie divizate sau mestecate.

#### Durata tratamentului

Durata tratamentului cu Tratul Plus va fi stabilită de medic.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Ca și în cazul altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), diclofenacul este contraindicat la pacienții cu atacuri de astm nou dezvoltate sau exacerbate, cu urticarie sau cu rinită acută, ca urmare a administrării de acid acetilsalicilic sau alți AINS;
- ulcer gastric sau duodenal activ sau, hemoragie gastrointestinală sau, perforație;
- ulcer peptic recurent/hemoragie (antecedente de două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie dovedită);
- antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală, legate de tratamentul anterior cu AINS;
- tulburări hematologice (de exemplu, tulburări de hematopoeză, afectare a măduvei osoase, porfirie, diateză hemoragică);
- insuficiență cardiacă congestivă stabilizată (clasificare NYHA II până la IV);
- cardiopatie ischemică;
- boală arterială periferică ocluzivă și/sau boală cerebrovasculară;
- hemoragie cerebrovasculară;
- hemoragie acută severă;
- insuficiență hepatică sau renală severă (vezi pct. 4.4);
- trimestrul III de sarcină (vezi pct. 4.6);
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani (din cauza conținutului ridicat de vitamine B).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

O atenție specială trebuie acordată dacă diclofenacul se utilizează în timpul primelor două trimestre de sarcină; nu se recomandă utilizarea lui în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

Utilizarea concomitentă de diclofenac cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 trebuie evitată din cauza absenței dovezilor care să demonstreze efectele sinergice și potențialul pentru reacții adverse suplimentare.

#### *Siguranța gastrointestinală*

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastrointestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave. Aceste evenimente au de regulă consecințe mai grave la pacienții vârstnici.

Dacă apare hemoragia gastrointestinală sau ulcerația la pacienții la care s-a administrat diclofenac, tratamentul trebuie întrerupt.

Ca și în cazul altor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o monitorizare medicală atentă și o atenție specială în cazul pacienților care prezintă simptome de tulburări gastrointestinale, sau cu antecedente de ulcerații, sângerări sau perforații gastrice sau intestinale (vezi pct. 4.8).

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastrointestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastrointestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni).

Pacienții cu antecedente de afectare gastrointestinală în urma administrării AINS, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastrointestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii sistemici, anticoagulatele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece pot determina exacerbară acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta > 65 ani)*

Pacienții vârstnici au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii și perforații gastrointestinale, care pot fi letale.

La pacienții vârstnici, datorită afecțiunilor concomitente, se recomandă prudență. În special, se recomandă utilizarea dozei minime eficiente pacienților slăbiți și subponderali (vezi pct. 4.2).

#### *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare*

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic și accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pe perioada de timp cea mai scurtă posibilă.

Pacienții care prezintă factori de risc crescut în ceea ce privește apariția unor evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă. Deoarece riscurile cardiovasculare induse de diclofenac pot crește odată cu doza și

durata de expunere, trebuie utilizate durata de timp cea mai scurtă posibilă și cea mai mică doză zilnică eficace. Nevoia pacientului de ameliorare simptomatică și răspuns la tratament trebuie reevaluate periodic.

#### *Efecte cutanate*

Foarte rar au fost raportate următoarele reacții adverse asociate utilizării de AINS: reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv eritrodermia, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Se pare că pacienții sunt expuși riscului cel mai mare de apariție a acestor reacții adverse în faza de inițiere a tratamentului, instalarea reacțiilor adverse având loc în majoritatea cazurilor în timpul primei luni de tratament. Administrarea de diclofenac trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată tranzitorie, leziuni ale mucoasei bucale sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

#### *Efecte hepatice*

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie supravegheați cu atenție atunci când li se administrează AINS deoarece poate apare o deteriorare a funcției hepatice.

Ca și în cazul altor AINS, inclusiv diclofenac, valorile uneia sau mai multor enzime hepatice pot să crească. În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac, din prudență, se recomandă monitorizarea funcției hepatice. Dacă rezultatele testelor funcționale hepatice înregistrează valori anormale sau se agravează, dacă apar semnele clinice sau simptome specifice afectării hepatice sau dacă apar alte manifestări (de exemplu, eozinofilia, erupții cutanate tranzitorii), tratamentul cu diclofenac trebuie întrerupt. Hepatita poate să apară fără simptome prodromale. La pacienții cu porfirie hepatică, se recomandă prudență în administrarea de diclofenac, deoarece se poate declanșa o criză.

#### *Efecte circulatorii și renale, echilibrul hidroelectrolitic*

Deoarece tratamentul cu AINS a fost asociat cu retenția de fluide și edeme, trebuie acordată o atenție specială pacienților cu insuficiență cardiacă sau renală, antecedente de hipertensiune arterială, pacienților vârstnici, pacienților cărora li se administrează concomitent diuretice sau alte medicamente cu impact important asupra funcției renale (vezi și “Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare”).

În cazul pacienților cu o depleție importantă a volumului extracelular de orice etiologie, de exemplu înainte sau după o intervenție chirurgicală majoră, este necesară acordarea unei atenții speciale datorită riscului de apariție a complicațiilor ce implică hemoragie sau dezechilibru electrolitic.

Ca măsură de precauție, se recomandă monitorizarea funcției renale atunci când se utilizează diclofenac în astfel de cazuri.

Riscul de apariție al reacțiilor adverse la nivel renal crește dacă diclofenacul este administrat concomitent cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.5).

#### *Efecte hematologice*

În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac, ca și în cazul altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

La pacienții cu tulburări de coagulare și trombocitopenie este nevoie de o atenție specială (monitorizare) (vezi și pct. 4.3). Ca și în cazul altor AINS, diclofenacul poate inhiba o etapă a agregării plachetare la administrarea de doze mai mari.

#### *Sistemul nervos central*

La pacienții cu tulburări psihice grave, epilepsie sau parkinsonianism trebuie acordată o atenție specială (vezi și pct. 4.8).

La administrarea de lungă durată (peste 6 până la 12 luni) de doze zilnice mai mari de 50 mg vitamina B<sub>6</sub> și administrarea pe termen scurt (peste 2 luni) de doze zilnice mai mari de 1 g vitamina B<sub>6</sub> au fost observate neuropatii. Dacă apar semne sau simptome de neuropatie senzorială periferică (parestezie), dozajul trebuie reconsiderat și, dacă este necesar, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

#### *Astm bronșic pre-existent/hipersensibilitate/sistemul imunitar*

La pacienții cu astm bronșic, rinită alergică sezonieră, umflarea mucoasei nazale (polipi nazali), boală pulmonară obstructivă cronică sau infecții respiratorii cronice (în special legate de simptome similare rinitei alergice), reacțiile la AINS cum sunt exacerbarea astmului bronșic (așa numita intoleranță la analgezice/astm bronșic analgezic), edem Quincke sau urticarie sunt mult mai frecvente decât în cazul altor pacienți. Prin

urmare, se recomandă precauție specială în cazul acestor pacienți (disponibilitate pentru situații de urgență). Acest lucru este valabil și în cazul pacienților care sunt alergici la alte substanțe, de exemplu, cei cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Ca și în cazul altor AINS, pot să apară reacții alergice, inclusiv anafilactice/anafilactoide la pacienți care nu au fost expuși anterior la acest medicament. Dacă apar reacții de hipersensibilitate cum sunt edem facial, umflare la nivelul tractului respirator (de exemplu umflare a gâtului), dificultăți la respirație, astm bronșic, bătăi rapide ale inimii, reacții la nivelul pielii (eritem, exantem, urticarie, mâncărimi) și/sau hipotensiune arterială, pacienții trebuie să oprească administrarea/utilizarea agentului potențial cauzator și să solicite imediat asistență medicală de urgență.

În cazul pacienților cu lupus sistemic eritematos sau boală a țesutului conjunctiv mixt este necesară precauție. La acești pacienți, pe durata tratamentului cu diclofenac au fost raportate semne de meningită aseptică cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.8).

#### *Generalități*

Datorită proprietăților sale farmacodinamice, diclofenac – similar altor AINS - poate masca semnele și simptomele unei infecții (de exemplu durerea). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă în timpul tratamentului apare durerea sau dacă alte semne ale inflamației persistă sau se intensifică, de exemplu, agravarea stării generale de sănătate sau apariția febrei.

#### *Cefaleea indusă de analgezice*

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice sau la nerespectarea prescripției, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din aceste medicamente. Dacă este cazul, pacienții trebuie informați despre această posibilitate.

#### *Nefropatia*

Administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Dacă este cazul, pacienții trebuie avertizați despre această posibilitate.

#### *Analizele de laborator*

În funcție de durata tratamentului cu diclofenac, pot fi recomandate următoarele teste de laborator: ionograma serică, balanța acido-bazică, balanța hidrolitică, concentrațiile plasmatice ale enzimelor hepatice, funcția renală, număratoarea elementelor figurate sanguine, coagularea și hemocultura.

Dacă se administrează concomitent antidiabetice orale, trebuie monitorizat nivelul glucozei în sânge.

Dacă se administrează concomitent diuretice care economisesc potasiul, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale potasiului. Dacă se administrează concomitent anticoagulante, trebuie monitorizați parametrii de coagulare.

Utilizarea de produse ce conțin vitamina B<sub>12</sub> pot masca simptomatologia și examenele paraclinice pentru mieloza funiculară și anemia pernicioasă.

Pentru recomandări suplimentare vezi pct. 4.5.

Pentru informații privind fertilitatea la femei, vezi pct. 4.6.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

<b>Utilizarea diclofenacului împreună cu:</b>	<b>Pot să apară următoare reacții:</b>
Acid acetilsalicilic	Efect sinergic de scădere a concentrațiilor plasmatice maxime și risc adițional de afectare gastrointestinală (combinație nerecomandată)
Alcool etilic	Risc crescut de exacerbare a hemoragiilor gastrointestinale (combinația trebuie evitată)

Anticoagulante și medicamente antiplachetare	Se recomandă precauție, întrucât administrarea concomitentă poate mări riscul de hemoragii. Deși investigațiile clinice nu par să indice faptul că diclofenacul influențează acțiunea anticoagulantelor, la pacienții la care se administrează concomitent diclofenac și anticoagulante există raportări privind riscul mărit de hemoragie. De aceea, la acești pacienți se recomandă monitorizare atentă.
Antidiabetice orale	Sunt posibile fluctuații ale nivelului glucozei din sânge (se recomandă o monitorizare mai frecventă a nivelului de glucoză din sânge)
Glicozide cardiace (de exemplu digoxină)	Creșterea concentrației plasmatice a digoxinei – se recomandă verificări adecvate și, dacă este necesar, ajustarea dozelor
Ciclosporină	Hiperkaliemie, creșterea riscului de afectare gastrointestinală, toxicitate renală sau hepatică (se recomandă evitarea combinației sau utilizarea unor doze mai mici de diclofenac; se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice)
Colestiramină, colestipol	Absorbție întârziată sau redusă a diclofenacului; diclofenacul trebuie administrat cu 1 oră înainte sau la 4-6 ore după colestiramină/colestipol
Corticosteroizi	Risc crescut de ulcerării gastrointestinale sau de hemoragii (vezi pct. 4.4)
Inhibitori potenți ai CYP 2C9 (cum sunt sulfpirazona și voriconazolul)	Creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice maxime ale diclofenacului din cauza inhibării metabolizării diclofenacului (se recomandă scăderea dozei de diclofenac și monitorizare)
Diuretice sau antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai ECA)	Vezi pct. 4.4. Ca și în cazul altor AINS, este posibilă o scădere a efectului anti-hipertensiv (monitorizarea în mod regulat a tensiunii arteriale, în special la pacienții vârstnici). Risc crescut de nefrotoxicitate, datorită inhibării ciclooxigenazei (poate să apară insuficiență renală, în special la persoanele deshidratate – monitorizare a funcției renale și hidratarea eficientă sunt esențiale!). Vezi, de asemenea, pct. “diuretice care economisesc potasiul”.
Diuretice care economisesc potasiul	Efect crescut și risc de hiperkaliemie (se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a concentrațiilor plasmatice ale potasiului)
Litiu	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale litiului - se recomandă monitorizare adecvată și, dacă este necesar, ajustarea dozei
Meclobemidă	Efect intensificat al diclofenacului
Metotrexat	Diclofenacul poate inhiba clearance-ul renal tubular al metotrexatului. Se recomandă precauție atunci când AINS, inclusiv diclofenac, sunt administrate cu mai puțin de 24 de ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, deoarece concentrațiile plasmatice ale metotrexatului pot crește și toxicitatea acestei substanțe se poate accentua.

Alte AINS	Risc crescut de reacții adverse, în special risc de ulceratii sau hemoragii gastrointestinale, vezi pct. 4.4 (combinație nerecomandată).
Fenitoină	Posibilă creștere a concentrației plasmatice a fenitoinii - se recomandă verificări adecvate și, dacă este necesar, ajustarea dozei
Chinolone	Au fost raportate convulsii (combinație nerecomandată)
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)	Risc crescut de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4)
Tacrolimus	Hiperkaliemie, insuficiență renală (combinația trebuie evitată)
Triamterenă	Insuficiență renală
Trimetoprim	Hiperkaliemie (se recomandă monitorizare atentă)
Zidovudină	Risc hematologic crescut

<b>Utilizarea tiaminei împreună cu:</b>	<b>Pot să apară următoarele reacții:</b>
Alcool etilic, ceai	Absorbție redusă a tiaminei
Antacide	Absorbție redusă a tiaminei
Băuturi care conțin sulfiți (de exemplu, vin)	Degradare importantă a tiaminei
5-Fluorouracil	Inhibiție competitivă a fosforilării tiaminei la tiamină pirofosfat – inactivarea tiaminei
Diuretice de ansă, de exemplu furosemid	Inhibiția reabsorbției tubulare și astfel, excreția crescută a tiaminei în timpul tratamentului de lungă durată (scăderea concentrației plasmatice a tiaminei)

<b>Utilizarea piridoxinei împreună cu:</b>	<b>Pot să apară următoarele reacții:</b>
L-dopa	Scăderea efectului levodopa
Antagoniști ai piridoxinei (de exemplu, isoniazidă, hidralazină, D-penicilamină, cicloserină)	Necesar crescut de vitamina B <sub>6</sub>

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

##### Diclofenac

Inhibirea sintezei prostaglandinelor poate avea efecte negative asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrionare/fetale. Datele provenind din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort și, de asemenea, o incidență crescută de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea de inhibitori ai prostaglandinei la începutul sarcinii.

Riscul absolut de apariție a malformațiilor cardiace a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%.

La animale, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinei a dus la creșterea riscului de pierdere a sarcinii pre și post-implantare și a riscului de morbiditate embrio-fetală. Suplimentar, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinei în perioada organogenezei, s-a raportat o creștere a incidenței diferitelor malformații, inclusiv a celor cardiovasculare.

În primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul trebuie utilizat numai dacă este absolut necesar. Dacă este utilizat de către o femeie care încearcă să conceapă sau este în primul sau al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul trebuie administrat în cea mai mică doză eficientă și pe o perioadă cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune:

**- faptul la următoarele riscuri:**

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

**- mama și nou-născutul, la sfârșitul perioadei de sarcină, la următoarele riscuri:**

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant plachetar care poate să apară chiar și la doze foarte mici.

- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

De aceea, diclofenacul sodic este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină.

*Vitaminele B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> și B<sub>12</sub>*

Conținutul de vitamine din această combinație depășesc semnificativ dozele recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii. Prin urmare, medicamentul nu trebuie utilizat în primele două trimestre de sarcină.

*Alăptarea*

Vitaminele B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> și B<sub>12</sub> precum și cantități mici de diclofenac sunt excretate în laptele matern. Prin urmare, Tratul Plus nu trebuie utilizat în timpul alăptării pentru a evita afectarea sugarului.

*Fertilitatea*

Diclofenac

Prostaglandinele joacă un rol important în ovulație, implantare și vascularizarea placentei. Similar altor AINS, diclofenacul poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu diclofenac.

Vitaminele B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> și B<sub>12</sub>

Nu există date privind fertilitatea.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tratul Plus are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacții adverse cum sunt tulburări vizuale, amețeli, oboseală sau tulburări la nivelul sistemului nervos central nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate la administrarea de diclofenac afectează tractul gastrointestinal. Au fost raportate ulcere peptice, perforații sau hemoragii gastrointestinale – uneori cu efect letal, în special la pacienții vârstnici. După administrarea de AINS au fost raportate: greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, agravarea colitei ulcerative și boala Crohn (vezi și pct. 4.4). Gastrita a fost raportată mai puțin frecvent.

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost deasemenea raportate la administrarea de AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează în mod invariabil un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarctul miocardic sau acidentul cerebral vascular) asociate utilizării diclofenacului, în special în doze mari (150 mg pe zi) și tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dacă este cazul, pacienții trebuie sfătuiți să nu mai utilizeze Tratul Plus și să solicite sfaturi medicale imediat dacă apar oricare dintre următoarele simptome de potențiale reacții adverse grave:

- tulburări gastrice, arsuri abdominale, dureri abdominale
- vărsături sangvinolente, scaune negre, hematurie
- reacții cutanate cum sunt eritem cutanat tranzitoriu sau mâncărimi
- dificultăți la respirație, dispnee, umflarea feței sau a altor părți ale capului
- îngălbenirea pielii sau a ochilor
- oboseală pronunțată cu pierderea apetitului alimentar



- durere persistentă în gât, leziuni ale mucoasei bucale, epuizare sau febră
- sîngerări nazale, sîngerări cutanate
- umflarea feței, membrilor inferioare sau a picioarelor
- oligurie însoțită de oboseala pronunțată
- cefalee severă sau redoare a cefei
- dureri toracice
- tulburări ale conștiinței

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție:

**Foarte frecvente:**  $\geq 1/10$

**Frecvente:**  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$

**Mai puțin frecvente:**  $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$

**Rare:**  $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$

**Foarte rare:**  $< 1/10000$

**Cu frecvență necunoscută:** care nu pot fi estimate din datele disponibile

Următoarea listă de reacții adverse cuprinde reacțiile raportate cu Tratul Plus sau alte forme de diclofenac, la administrarea de scurtă sau lungă durată:

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte rare	Agravarea inflamațiilor asociate infecției au fost raportate în relație temporală cu utilizarea AINS. Acestea pot fi posibil asociate mecanismului de acțiune al AINS.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Trombocitopenie Leucopenie Anemie (inclusiv anemie hemolitică și anemie aplastică) Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice / anafilactoides (inclusiv hipotensiune arterială, șoc)
	Foarte rare	Angioedem (inclusiv edem facial)
Tulburări psihice	Foarte rare	Dezorientare Depresie Insomnie, coșmaruri Iritabilitate Reacții psihotice
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee Amețeli, oboseală, somnolență
	Foarte rare	Parestezie Hipogeuzie Tulburări de memorie Convulsii Tremor Anxietate Meningită aseptică Evenimente cerebrovasculare
	Cu frecvență necunoscută	Utilizarea de lungă durată (peste 6 până la 12 luni) de doze zilnice mai mari de 50 mg vitamina B <sub>6</sub> poate cauza apariția neuropatiei senzoriale periferice.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (vedere încețoșată, vedere dublă)

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tulburări tranzitorii ale auzului Tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații Dureri toracice Insuficiență cardiacă, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială Vasculită
Tulburări respiratorii toracice și mediastinale	Rare	Astm bronșic (inclusiv dispnee)
	Foarte rare	Pneumonie
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături, diaree Sângerări minore
	Frecvente	Dispepsie Dureri abdominale Flatulență Anorexie
	Rare	Gastrită, hematemeză, sângerări gastrointestinale, diaree hemoragică, melenă, ulcere gastrointestinale (cu sau fără sângerare sau perforație)
	Foarte rare	Colită (inclusiv colită hemoragică și agravarea unei colite ulcerative preexistente sau boală Crohn) Constipație Stomatită (inclusiv stomatită ulceroasă), glosită Leziuni esofagiene Stricturi intestinale asemanatoare unor diafragme (cu forme orale de prezentare a diclofenacului) Pancreatită
	Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Tulburări ale funcției hepatice (creșterea nivelului trasaminazelor serice)
	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, afectare a ficatului
	Foarte rare	Hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Rash, prurit
	Rare	Urticarie
	Foarte rare	Erupții buloase Eczemă, eritem Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă Alopecie Fotosensibilizare Purpură, purpură alergică

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Insuficiență renală acută Hematurie Proteinurie Sindrom nefrotic Nefrită interstițială Necroză papilară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Edem

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

#### *Diclofenac*

Nu există un tablou clinic specific asociat supradozajului cu diclofenac. Supradozajul poate da simptome cum sunt vărsături, hemoragii gastrointestinale, diaree, amețeli, tinitus și convulsii. În cazul unei intoxicații acute cu diclofenac sunt posibile insuficiența renală acută și afectare hepatică, precum și deprimarea respiratorie și cianoză.

#### *Vitamina B<sub>1</sub>*

Tiamina are o gamă terapeutică largă. Dozele foarte mari (peste 10 g) au un efect de blocaj ganglionar și, similar curarei, suprimă conducerea impulsului nervos.

#### *Vitamina B<sub>6</sub>*

Potențialul toxic al vitaminei B<sub>6</sub> poate fi considerat ca fiind foarte scăzut. Tratamentul pe termen lung (mai mult de 6 până la 12 luni) la doze zilnice de peste 50 mg de vitamina B<sub>6</sub> pot totuși să determine apariția neuropatiei senzoriale periferice. Administrarea continuă de vitamina B<sub>6</sub> într-o doză zilnică de peste 1 g mai mult de două luni poate produce efecte toxice.

După administrarea de mai mult de 2 g zilnic au fost raportate neuropatii cu ataxie și tulburări senzitive, convulsii cerebrale cu modificări ale EEG și în cazuri foarte rare anemie hipocromică și dermatită seboreică.

#### *Vitamina B<sub>12</sub>*

După administrarea parenterală de doze mari (în cazuri rare, deasemenea și după administrare orală) au fost observate reacții alergice, modificări cutanate eczematoase și o formă incipientă de acnee.

### Tratament

#### *Diclofenac*

Nu există antidot specific. Managementul supradozajului constă în tratament simptomatic și control al funcțiilor vitale. În caz de intoxicație orală, înlăturarea resturilor de substanță activă din corp se face prin lavaj gastric, cărbune activat și laxative. În cazul apariției complicațiilor cum sunt hipotensiune arterială, insuficiență renală, convulsii, iritație gastrointestinală și deprimare respiratorie, trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

Este puțin probabil ca măsurile specifice cum sunt diureza forțată, dializa sau hemoperfuzia să fie utile în accelerarea eliminării AINS, datorită legării acestora în proporție mare de proteinele plasmatică și a metabolizării extensive.

După utilizarea unei doze mari cu potențial toxic, pot fi luate în considerare administrarea de cărbune activat precum și decontaminarea gastrică (vărsături, lavaj gastric).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, diclofenac, combinații cu alte medicamente, codul ATC: M01AB05.

Tratul Plus este o combinație de diclofenac și vitamine neurotrope B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, și B<sub>12</sub>.

#### Efecte farmacodinamice

Diclofenacul, o substanță nesteroidiană, are proprietăți antireumatice, analgezice, antiinflamatorii și antipiretice, în special datorită inhibării biosintezei prostaglandinelor. La doze mari el inhibă tranzitoriul agregarea plachetară indusă experimental. La oameni, diclofenacul reduce durerea, inflamația și febra cauzată de procesele inflamatorii. În plus, diclofenacul inhibă agregarea plachetară indusă de ADP și de colagen.

Vitaminele B<sub>1</sub> (tiamina), B<sub>6</sub> (piridoxina) și B<sub>12</sub> (ciancobalamina) sunt coenzime implicate în procesul metabolic, cu importanță deosebită în metabolismul neuronal și efect de susținere al acțiunii analgetice a diclofenacului sodic.

Administrarea terapeutică a acestor vitamine în contextul unor afecțiuni ale sistemului nervos este utilizată atât pentru a contracara afecțiunile care însoțesc deficiența de vitamine (probabil datorită unui necesar crescut în legătura cu tulburarea) cât și pentru a stimula mecanismele de refacere naturală.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Diclofenac*

##### **Absorbție**

Diclofenacul este complet absorbit.

Concentrațiile plasmatice terapeutice sunt cuprinse între 0,7 până la 2,0 μg/ml.

Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice de 1,5 μg/ml este atinsă la 2 ore după administrarea unei doze de 50 mg diclofenac. Există o relație lineară între doza administrată și doza absorbită. Tracerea prin stomac este încetinită dacă capsulele sunt administrate în timpul sau după mese, decât dacă sunt administrate înainte de mese, însă cantitatea de diclofenac absorbită rămâne aceeași.

Deoarece aproximativ jumătate din cantitatea de diclofenac este metabolizată la primul pasaj hepatic („efectul primului pasaj”), aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) după administrare orală sau rectală este aproximativ jumătate din cea de după administrarea intravenoasă a unei doze echivalente.

După administrări repetate, profilul farmacocinetic nu se modifică. În cazul respectării intervalelor de timp recomandate dintre doze, nu se produce acumularea medicamentului.

##### **Distribuție**

99,7% din diclofenac se leagă de proteinele plasmatică, în principal de albumină.

Volumul aparent de distribuție calculat este de 0,12 până la 0,17 l/kg.

Diclofenacul trece în lichidul sinovial, unde concentrațiile maxime se ating după 2 până la 4 ore după ce s-au atins concentrațiile plasmatice maxime. Timpul aparent de înjumătățire pentru eliminarea din lichidul

sinovial este de 3 până la 6 ore. La 2 ore după atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiile substanței active sunt deja mai mari în lichidul sinovial decât în plasmă și ele se mențin până la 11 ore.

### **Metabolizare**

Biotransformarea diclofenacului are loc parțial prin glucuronidarea moleculei intacte, dar, în principal, prin hidroxilare simplă și multiplă și metoxilare, rezultând mai mulți metaboliți fenolici, din care majoritatea sunt transformați în conjugăți glucuronici. Doi dintre acești metaboliți fenolici sunt biologic activi, dar într-o proporție mult mai mică decât diclofenacul.

### **Eliminare**

Clearance-ul total sistemic al diclofenacului plasmatic este  $263 \pm 56$  ml/min (valoare medie  $\pm$  DS). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este 1 până la 2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei doi activi, au, de asemenea, timp scurt de înjumătățire plasmatică, de 1 până la 3 ore. Metabolitul practic inactiv 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac are timpul de înjumătățire plasmatică mai lung.

Aproximativ 60% din doza administrată se elimină în urină sub formă de glucuronoconjugat al moleculei nemetabolizate și sub formă de metaboliți, din care majoritatea sunt, de asemenea, transformați în conjugăți glucuronici. Mai puțin de 1% se elimină sub formă nemetabolizată. Restul dozei se elimină sub formă de metaboliți, prin bilă, în materiile fecale.

### *Tiamina*

După administrarea orală, tiamina are un mecanism de transport dual, dependent de doză:

Absorbție activă până la concentrații de 2  $\mu$ mol și difuzie pasivă la concentrații mai mari de 2  $\mu$ mol.

Timpul de eliminare este de aproximativ 4 ore.

Aproximativ 30 mg de tiamină pot fi stocate în corpul uman. Datorită metabolizării rapide a tiaminei, capacitatea de rezervă este oarecum limitată (4 până la 10 zile).

### *Piridoxina*

Piridoxina este absorbită rapid, în special în tractul gastrointestinal superior și se excretă cu un maxim situat între 2 și 5 ore.

Corpul uman poate stoca între 40 și 150 mg piridoxină. Excreția prin urină este între 1,7 și 3,6 mg pe zi.

### *Ciancobalamina*

Absorbția din tractul gastrointestinal are loc prin două mecanisme:

- eliberare prin acidul gastric și legarea imediată de factorul intrinsec
- fluxul pasiv în sânge independent de factorul intrinsec

La doze mai mari de 1,5  $\mu$ g cel de-al doilea mecanism devine mai important.

La pacienții cu anemie pernicioasă, au fost observate rate de absorbție de aproximativ 1%, după administrarea de doze orale de 100  $\mu$ g și peste.

Vitamina B<sub>12</sub> este în principal depozitată în ficat, necesarul zilnic fiind de aproximativ 1  $\mu$ g. Rata de turnover este de 2,5  $\mu$ g B<sub>12</sub> pe zi sau de 0,05% din cantitatea totală depozitată în corp.

Vitamina B<sub>12</sub> este în principal secretată de bilă și, în cea mai mare parte reabsorbită prin circulația enterohepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Diclofenacul*

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, genotoxicitatea și potențialul carcinogen, cu excepția celor prezentate în acest Rezumat al caracteristicilor produsului. Toxicitatea cronică a diclofenacului s-a manifestat în cadrul studiilor non-clinice sub formă de leziuni și ulcere ale tractului gastrointestinal. Într-un studiu de toxicitate cu durata de 2 ani efectuat la sobolani tratați cu diclofenac s-a observat o creștere dependentă de doză a efectelor trombotice vasculare ocluzive cardiace.

În studiile la animale privind toxicitatea la reproducere, diclofenacul a cauzat inhibarea ovulației la iepure și tulburări ale implantării și dezvoltării embrionare timpurii la sobolan. Diclofenacul a determinat prelungirea duratei gestației și nașterii. Potențialul embriotoxic al diclofenacului a fost investigat la 2 specii de animale (șobolan și iepure). La doze corespunzătoare toxicității materne s-au produs moarte fetală și întârziere a

creșterii. Pe baza datelor disponibile, diclofenacul nu este considerat teratogen. Doze sub nivelul toxicității materne nu au afectat dezvoltarea postnatală a puilor.  
Efectul minim al diclofenacului asupra parametrilor de reproducere și nașterii, precum și îngustarea *in utero* a ductului Botallo reprezintă efecte farmacologice ale acestei clase de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor.

#### *Vitaminele B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> și B<sub>12</sub>*

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

#### Toxicitatea cronică

Baza de date referitoare la toxicitatea vitaminei B<sub>1</sub> la animale este limitată. Nu există date cronice și subcronice pentru expunerea la doze mari de derivați de tiamină solubili în apă.

La câine, administrarea orală a 150 mg vitamina B<sub>6</sub> per kg greutate corporală pe zi timp de aproximativ 100 zile a cauzat ataxie, mistenia gravis, tulburări de echilibru, precum și modificări degenerative ale tecii de mielină a axonilor. Suplimentar, în studiile la animale, după doze mari de vitamina B<sub>6</sub> în general au apărut neuropatii senzoriale și modificări în funcția sistemului nervos central.

Datele referitoare la toxicitatea vitaminei B<sub>12</sub> în studiile experimentale la animale sunt limitate, însă acestea au demonstrat că în general B<sub>12</sub> are toxicitate redusă.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere: administrarea de vitamina B<sub>1</sub> la femelele gestante afectează indicii terapeutici ai tiaminei și metabolismul tiaminei la pui.

Vitamina B<sub>6</sub> nu a fost suficient investigată în studiile la animale. Un studiu privind embriotoxicitatea la șobolani nu a indicat un potențial teratogenic. La masculii șobolani administrarea de doze foarte mari de vitamina B<sub>6</sub> au determinat afectarea spermatogenezei.

Nu există rapoartări de reacții adverse la administrarea de vitamina B<sub>12</sub> privind fertilitatea la masculi și femele sau dezvoltarea pre- și postnatală.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei*

Granulat cu diclofenac:

Povidonă

Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30% (18,67 mg suspensie corespunde la 5,60 mg substanță uscată)

Trietilcitrat

Talc

Granulat cu vitamine:

Povidonă

#### *Învelișul capsulei*

##### Corp

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer roșu (E 172)

Oxid de fer galben (E 172)

Gelatină

##### Cap

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer roșu (E 172)

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 capsule gastrorezistente.

Cutie cu 5 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H,  
Schlossplatz 1, A-8502 Lannach,  
Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10456/2017/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2021