

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diclofenac 50 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat gastrorezistent conține diclofenac sodic 50 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 31,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente

Comprimatele sunt biconvexe, cu aspect uniform, margini intacte, suprafața netedă și lucioasă, de culoare verde, cu diametru de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul:

- afecțiunilor reumatismale inflamatorii și degenerative: artrită reumatoidă, artrită reumatoidă juvenilă, spondilită ankilopoetică, osteoartrită și spondilartrită, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticular.
- atacurilor acute de gută.
- durerii, inflamației și edemelor post-traumatice și post-operatorii, de exemplu, după intervenții chirurgicale stomatologice sau ortopedice.
- afecțiunilor dureroase și/sau inflamatorii în ginecologie, de exemplu, dismenoree primară sau anexită.
- adjuvant în infecții inflamatorii dureroase severe ale urechii, nasului, sau gâtului, de exemplu, faringoamigdalită, otită. Conform principiilor terapeutice generale, afecțiunea de bază trebuie tratată prin tratament adecvat, conform recomandărilor. Febra, ca singur simptom, nu reprezintă o indicație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Populația țintă generală

Adulți

Doza zilnică inițială recomandată este de 100–150 mg diclofenac sodic. În cazurile ușoare, precum și în tratamentul de lungă durată este suficientă, de obicei, o doză de 75–100 mg pe zi.

În general, doza totală zilnică trebuie fracționată în 2–3 prize. Pentru tratamentul durerii nocturne și a redorii matinale, tratamentul diurn cu comprimate poate fi suplimentat prin administrarea unui supozitor înainte de culcare (până la o doză zilnică maximă de 150 mg).

În dismenoreea primară, doza zilnică trebuie ajustată individual și este, în general, de 50–150 mg. Inițial, trebuie administrată o doză de 50–100 mg și, dacă este necesar, aceasta poate fi crescută pe parcursul mai multor cicluri menstruale până la maximum 200 mg/pe zi. Tratamentul trebuie început în momentul apariției primelor simptome și, în funcție de simptomatologie, continuat timp de câteva zile.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți a diclofenacului 50 mg comprimate.

Vârstnici (pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale la pacienți vârstnici (vezi pct. 4.4).

Boală cardiovasculară stabilită sau factori semnificativi de risc cardiovascular

În general, tratamentul cu diclofenac nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă stabilită sau hipertensiune arterială necontrolată. Dacă este necesar, pacienții cu boală cardiacă stabilită, hipertensiune arterială necontrolată sau factori semnificativi de risc de apariție a unei boli cardiovasculare trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă și numai la doze ≤ 100 mg zilnic dacă tratamentul se administrează mai mult de 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Diclofenac este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu insuficiență renală, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind ajustarea dozei. Se recomandă precauție la administrarea diclofenac la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Diclofenac este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind ajustarea dozei. Se recomandă precauție la administrarea diclofenac la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu lichid, preferabil înainte de mese și nu trebuie rupte sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la diclofenac sodic sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1.

Ulcer gastric sau duodenal activ, hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Antecedente de hemoragie sau perforare gastro-intestinală, aferente tratamentului anterior cu AINS.

Ulcer peptic/hemoragie activă sau antecedente de ulcer peptic/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade certe distincte de ulcer sau hemoragie).

Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică.

Insuficiență renală.

Insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.

Similar altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), diclofenac este contraindicat, de asemenea, la pacienții la care crizele de astm bronșic, urticarie sau rinită acută sunt agravate de acidul acetilsalicilic sau alte AINS (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Interacțiuni cu AINS

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a diclofenacului cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 din cauza apariției reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

Pacienții vârstnici

La persoanele vârstnice, precauțiile sunt determinate de afecțiunile asociate. Îndeosebi, la pacienții vârstnici debilitați sau la cei subponderali, se recomandă utilizarea celei mai mici doze eficiente.

Mascarea semnelor infecțiilor

Ca și alte AINS, datorită proprietăților sale farmacodinamice diclofenac poate masca semnele și simptomele unei infecții.

Efecte gastrointestinale

În cazul administrării tuturor AINS, inclusiv diclofenac, s-au raportat hemoragii gastrointestinale, ulcerații sau perforații, care pot fi fatale, și pot apărea în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau fără antecedente de afecțiuni gastrointestinale grave. În general, acestea au consecințe mult mai grave la vârstnici.

Dacă apare hemoragia gastrointestinală sau ulcerația la pacienții cărora li se administrează diclofenac, tratamentul trebuie întrerupt.

Similar tuturor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii diclofenac la pacienții ce prezintă simptome ce indică o afecțiune gastro-intestinală sau cu antecedente ambigue privind ulcerații, hemoragii sau perforații gastrice sau intestinale (vezi 4.8). Riscul de hemoragie gastrointestinală este mai mare la creșterea dozelor AINS și la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforare și la vârstnici. Persoanele vârstnice prezintă o frecvență crescută a apariției reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforare gastrointestinale care pot fi fatale.

Pentru a reduce riscul de toxicitate gastrointestinală la pacienții cu antecedente de ulcer, în special cel complicat cu hemoragie sau perforare și la vârstnici, tratamentul trebuie început și continuat cu cea mai mică doză eficientă.

Pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții ce necesită administrarea concomitentă a medicamentelor cu doze scăzute de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente ce probabil cresc riscul gastrointestinal, trebuie avut în vedere tratamentul concomitent cu substanțe de protecție (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni sau misoprostol).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special persoanele în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie gastrointestinală). Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent ce poate crește riscul apariției ulcerației sau hemoragiei, precum corticosteroizi administrați sistemic, anticoagulante, antiagregante plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5).

De asemenea, trebuie supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite la pacienții cu colită ulceroasă sau boala Crohn deoarece afecțiunea acestora se poate agrava (vezi pct. 4.8).

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.

În general, tratamentul cu diclofenac nu este recomandat la pacienții cu boală cardiovasculară stabilită (insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică stabilită, boală arterială periferică) sau hipertensiune arterială necontrolată. Dacă este necesar, pacienții cu boală cardiacă cardiovasculară stabilită, hipertensiune arterială necontrolată sau factori semnificativi de risc pentru boală cardiovasculară (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat sau fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă și numai la doze ≤ 100 mg zilnic când tratamentul se administrează pe o perioadă mai lungă de 4 săptămâni.

Deoarece riscurile cardiovasculare asociate cu diclofenac pot crește doza și durata expunerii, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Nevoia pacientului de atenuare a simptomelor și răspunsul la tratament trebuie reevaluate periodic, mai ales când tratamentul se administrează pe o perioadă mai lungă de 4 săptămâni.

Pacienții trebuie să fie atenți la semne și simptome ale evenimentelor aterotrombotice (de exemplu, durere toracică, dispnee, slăbiciune, vorbire neclară), care pot apărea brusc. Pacienții trebuie instruiți să meargă la medic imediat după un astfel de eveniment.

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).

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu diclofenac numai după evaluare atentă.

Pacienții care prezintă factori majori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după evaluare atentă.

Deoarece factorii de risc cardiovasculari asociați cu administrarea diclofenacului se pot accentua în funcție de doză și durata expunerii, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Trebuie să se reevalueze periodic nevoia pacientului de atenuare a simptomelor și răspunsul acestuia la tratament.

Efecte hematologice

În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac, ca și cu alte AINS, este recomandată monitorizarea hemoleucogramei.

Ca și alte AINS, diclofenacul sodic poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu tulburări de hemostază trebuie să fie atent monitorizați.

Efecte respiratorii (astm pre-existent)

La pacienții cu astm bronșic, rinite alergice sezoniere, inflamații ale mucoasei nazale (precum polipii nazali), afecțiuni pulmonare obstructive cronice sau infecții cronice ale tractului respirator (în special dacă sunt asociate cu simptome asemănătoare rinitelor alergice), reacțiile la AINS precum crizele astmatice (așa numita intoleranță la analgezice/astmul - analgezicelor), edemul Quincke sau urticaria sunt mult mai frecvente decât la alți pacienți. Prin urmare, sunt recomandate măsuri speciale de

precauție la acești pacienți (pregătire pentru situații de urgență). Acest lucru este aplicabil și pentru pacienții care sunt alergici la alte substanțe, de exemplu, cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Efecte hepatobiliare

În cazul prescrierii diclofenac la pacienții cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava.

Ca și în cazul altor AINS, inclusiv diclofenac, pot crește valorile concentrațiilor plasmatice ale uneia sau mai multor enzime hepatice. În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac, ca măsură de precauție, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice. Dacă rezultatele anormale ale testelor funcționale hepatice persistă sau se agravează, dacă apar semne sau simptome clinice specifice afectării hepatice sau dacă apar alte manifestări (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate etc.), administrarea diclofenac trebuie întreruptă. Hepatita poate să apară la administrarea de diclofenac fără manifestări clinice de avertizare.

La pacienții cu porfirie hepatică, se recomandă prudență la administrarea diclofenac deoarece se poate declanșa o criză.

Lupus eritematos sistemic (LES) și alte boli ale țesutului conjunctiv

Pacienții cu LES și alte boli de țesut conjunctiv au un risc mai mare de apariție a meningitei aseptice la utilizarea de diclofenac (vezi și pct. 4.8).

Efecte cutanate

Foarte rar, s-a raportat asocierea utilizării AINS, inclusiv diclofenac, cu reacții cutanate grave, unele fatale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă risc crescut de apariție a acestor reacții la începerea tratamentului, debutul reacțiilor apărând, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea diclofenac trebuie întreruptă în cazul apariției primelor semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Ca și în cazul altor AINS, în cazuri rare, la administrarea de diclofenac, pot să apară reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoidice, fără o expunere anterioară la medicament.

Efecte renale

Deoarece s-au raportat retenție de lichide și edem asociate tratamentului cu AINS, inclusiv diclofenac, se recomandă atenție deosebită la pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă, antecedente de hipertensiune arterială, vârstnici, la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu diuretice sau medicamente ce pot afecta semnificativ funcția renală și la acei pacienți cu deshidratare extracelulară semnificativă de orice etiologie, de exemplu, înainte sau după o intervenție chirurgicală majoră (vezi pct. 4.3). În aceste cazuri, în timpul tratamentului cu diclofenac, monitorizarea funcției renale este recomandată ca o măsură de precauție. În general, întreruperea tratamentului este urmată de revenirea la starea de dinaintea tratamentului.

Diclofenac 50 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni includ pe cele observate cu diclofenac comprimate gastrorezistente și/sau alte forme farmaceutice de diclofenac.

Interacțiuni observate de luat în considerare

Inhibitori puternici ai CYP2C9

Se recomandă precauție când se prescrie diclofenac în asociere cu inhibitori potenți ai CYP2C9 (cum este voriconazolul), ceea ce ar putea conduce la o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche maxime și a expunerii la diclofenac din cauza inhibării metabolismului diclofenacului.

Litiu

Dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatiche ale litiului. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale litiului.

Digoxină

Dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatiche de digoxină și riscul toxic. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche a digoxinei.

Diuretice și medicamente antihipertensive

Ca și alte AINS, utilizarea concomitentă de diclofenac cu diuretice sau antihipertensive (de exemplu, beta-blocante, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)) poate determina o scădere a efectului lor antihipertensiv. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu prudență, iar pacienții, în special persoanele în vârstă, trebuie să aibă tensiunea arterială monitorizată periodic. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și apoi periodic, în special pentru diuretice și inhibitori ECA, datorită riscului crescut de nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Diclofenac, ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, poate determina creșterea nefrotoxicității ciclosporinei datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Prin urmare, acesta trebuie administrat în doze mai mici decât acelea ce ar trebui utilizate la pacienții cărora nu li se administrează ciclosporină.

Medicamente cunoscute a cauza hiperkalemie

Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, ciclosporină, tacrolimus sau trimetoprim poate fi asociat cu valori crescute ale potasiului plasmatic, prin urmare, acestea trebuie frecvent monitorizate.

Antibiotice chinolone

Au fost raportate cazuri izolate de convulsii, care pot fi datorate administrării concomitente de AINS și chinolone.

Interacțiuni anticipate de luat în considerare

Alte AINS și corticosteroizi

Administrarea concomitentă a diclofenacului cu alte AINS cu administrare sistemică sau corticosteroizi, poate crește frecvența reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante și antiagregante plachetare

Se recomandă precauție, întrucât administrarea concomitentă poate crește riscul hemoragiilor. Deși investigațiile clinice nu par să indice faptul că diclofenacul influențează acțiunea anticoagulantelor, la pacienții la care se administrează concomitent diclofenac și anticoagulante există rapoartări privind riscul crescut de hemoragie. De aceea, la acești pacienți, se recomandă monitorizare atentă.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Administrarea concomitentă a AINS, inclusiv diclofenac, și ISRS poate crește riscul hemoragiilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice orale

Studiile clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat concomitent cu antidiabetice orale fără a influența efectul clinic al acestora. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu diclofenac, s-au raportat cazuri izolate de hipoglicemie și hiperglicemie care au necesitat ajustarea dozelor de

antidiabetice orale. Din acest motiv, se recomandă monitorizarea concentrației sanguine a glucozei, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

Metotrexat

Diclofenacul poate inhiba *clearance*-ul renal tubular al metotrexatului, crescând astfel concentrațiile acestuia. În cazul în care AINS, inclusiv diclofenac, sunt administrate cu mai puțin de 24 ore înaintea sau după tratamentul cu metotrexat, se recomandă prudență, deoarece pot să crească concentrațiile plasmatiche ale metotrexatului și toxicitatea acestuia.

Colestipol și colestiramină

Aceste substanțe pot induce întârzierea sau reducerea absorbției diclofenacului. Ca urmare, se recomandă administrarea diclofenacului cu minimum o oră înainte de administrarea colestipolului/colestiraminei sau cu 4 până la 6 ore după aceasta.

Fenitoină

Atunci când se utilizează fenitoină concomitent cu diclofenac, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de fenitoină din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la fenitoină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date care să sugereze orice recomandări pentru femeile cu potențial fertil.

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea diclofenacului la femei gravide.

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală.

Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a avorturilor, a malformațiilor cardiace și a gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în sarcina de vîrstă mică. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%.

Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor s-a dovedit a conduce la risc crescut de pierdere a embrionului pre- și post-implantare și de letalitate embrio-fetală.

În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diverselor malformații, inclusiv cele cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor pe durata organogenezei. În primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie menținută cât mai mică și durata de tratament cât mai scurtă posibil.

În timpul trimestrului al treilea de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

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

și mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- eventuala prelungire a timpului de sîngerare, un efect antiagregant plachetar care poate să apară chiar și la doze foarte mici
- inhibarea contracțiilor uterine care duc la travaliu prelungit sau întârziat.

În consecință, diclofenacul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ca și alte AINS, diclofenac trece în cantități mici în laptele matern. Prin urmare, diclofenac nu trebuie administrat în timpul alăptării, pentru a evita reacțiile adverse la sugar.

Fertilitatea

Utilizarea diclofenac, la fel ca și alte AINS, poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării diclofenac la femeile ce au dificultăți în a rămâne însărcinate sau care se află în timpul investigațiilor privind infertilitatea.

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

Pacienții care prezintă tulburări vizuale, amețeală, vertij, somnolență sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central în timpul utilizării diclofenac, trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse provenite din studii clinice și/sau cazuri spontane sau din literatura de specialitate (Tabelul 1) sunt enumerate conform convenției MedDRA pe organe, aparate și sisteme. În cadrul acestui sistem reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($>1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacțiile adverse următoare le includ pe acelea raportate pentru diclofenac comprimate gastrorezistente și/sau alte forme farmaceutice ale diclofenacului, atât pentru utilizare pe termen scurt, cât și pentru utilizare de lungă durată.

Tabel 1 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză.
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoidice (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare	Angioedem (incluzând edemul feței).
Tulburări psihice	
Foarte rare	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice.
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, amețeală.
Rare	Somnolență.

Foarte rare	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, disgeuzie, accident cerebrovascular.
Tulburări oculare	
Foarte rare	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij.
Foarte rare	Tinitus, hipoacuzie.
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente*	Infarct miocardic, insuficiență cardiacă, palpitații, durere precordială.
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială, vasculită.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	Astm (incluzând dispnee).
Foarte rare	Pneumonie.
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, meteorism, apetit scăzut.
Rare	Gastrită, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastrointestinal (cu sau fără hemoragie sau perforare).
Foarte rare	Colită (incluzând colită hemoragică și agravarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), constipație, stomatită (inclusiv stomatită ulcerativă), glosită, afecțiuni esofagiene, stricturi intestinale asemănătoare unei diafragme (tip diafragm-like), pancreatită.
Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Transaminaze crescute.
Rare	Hepatită, icter, boală hepatică.
Foarte rare	Hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție cutanată.
Rare	Urticarie.
Foarte rare	Dermatită buloasă, eczemă, eritem, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă, alopecie, reacție de fotosensibilitate, purpură Henoch-Schonlein, purpură, prurit.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte rare	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită tubulointerstițială, necroză renală papilară.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare	Edem.

* Frecvența reflectă date din tratamentul de lungă durată, în doză mare (150 mg/zi).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente aterotrombotice

Datele din meta-analize și farmacoepidemiologice indică un risc crescut de apariție a evenimentelor aterotrombotice (de exemplu, infarctul miocardic) asociate cu administrarea diclofenac, mai ales la o doză mare (150 mg zilnic) și în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic și accident vascular cerebral) asociate cu utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.3 și 4.4 Contraindicații și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există nici un tablou clinic specific pentru supradozajul cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome precum vărsăturile, hemoragie gastro-intestinală, diaree, amețelă, tinitus sau convulsii. În cazul unei intoxicații majore, este posibilă apariția insuficienței renale acute și afectării hepatice.

Tratament

Tratarea unei intoxicații acute cu AINS, inclusiv diclofenac, constă în special în acțiuni de susținere și tratament simptomatic. În cazul apariției complicațiilor cum sunt hipotensiune arterială, insuficiență renală, convulsii, tulburări gastrointestinale 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, inclusiv diclofenac, datorită legării acestora în proporție mare de proteinele plasmatică și a metabolizării extensive.

Poate fi avută în vedere administrarea de cărbune activat, în prima oră după ingerarea unei supradoze cu potențial toxic și de asemenea, decontaminare gastrică (de exemplu vărsături, lavaj gastric) în cazul ingerării unei supradoze care poate pune viața în pericol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, codul ATC: M01A B05.

Mecanism de acțiune

Diclofenac comprimate gastrorezistente conține diclofenac sodic, o substanță nesteroidiană cu proprietăți puternice antireumatice, antiinflamatorii, analgezice și antipiretice. Inhibarea biosintezei prostaglandinelor, care a fost demonstrată în cadrul studiilor experimentale, este considerată fundamentală pentru mecanismul său de acțiune. Prostaglandinele joacă un rol important în producerea inflamației, durerii și febrei.

In vitro, la concentrații echivalente cu cele atinse la om, diclofenacul sodic nu inhibă sinteza de proteoglicani la nivelul cartilajului.

Acțiuni farmacodinamice

În bolile reumatice, proprietățile antiinflamatorii și analgezice ale diclofenac determină apariția unui răspuns clinic caracterizat prin ameliorarea marcată a semnelor și simptomelor cum sunt durerea în stare la repaus, durerea la mișcare, redoare matinală, tumefacția articulară, precum și prin ameliorarea funcțională.

În inflamațiile post-traumatice și post-operatorii, diclofenac ameliorează rapid atât durerea spontană cât și durerea la mobilizare și reduce edemul inflamator și lezional.

În studiile clinice s-a demonstrat că diclofenac are un efect analgezic pronunțat în durerea moderată și severă de origine non-reumatică. De asemenea, studiile clinice au evidențiat că în dismenoreea primară, diclofenac ameliorează durerea și reduce hemoragia.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După pasajul gastric, diclofenacul se absoarbe complet din comprimatele gastrorezistente. Deși absorbția este rapidă, debutul acesteia poate fi întârziat de filmul comprimatului gastrorezistent.

După administrarea orală a unui comprimat de 50 mg, concentrațiile plasmatică maxime medii 1,5 micrograme/ml (5 micro mol/l) se ating, în medie, după 2 ore.

Pasajul gastric al unui comprimat este mai lent în cazul în care acesta este administrat în timpul mesei sau după masă, decât dacă administrarea se face înainte de masă, dar cantitatea de diclofenac absorbită este 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 administrarea orală sau rectală este aproximativ jumătate din cea de după administrarea intravenoasă a unei doze echivalente.

Concentrațiile plasmatice maxime atinse la copiii la care s-au administrat doze echivalente (mg/kg corp) sunt similare cu cele obținute la adulți.

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 plasmatice, în principal de albumină (99,4%). 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 prin eliminare 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 12 ore.

Diclofenacul a fost detectat într-o concentrație redusă (100 ng/mL) în laptele matern la o femeie care alăpta. Cantitatea estimată ingerată de un sugar care consumă lapte matern este echivalentul unei doze de 0,03 mg/kg și zi.

Metabolizare

Metabolizarea diclofenacului are loc parțial prin glucuronidarea moleculei intacte, dar în principal prin hidroxilare simplă și multiplă și metoxilare, rezultând mai mulți metaboliți fenolici (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5'-hidroxi-, 4',5'-hidroxi- și 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac), din care majoritatea sunt transformați în conjugați 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 ± 56 ml/min (valoarea medie \pm DS). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al diclofenacului este 1 până la 2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei 2 activi au, de asemenea, timp scurt de înjumătățire plasmatică, de 1 până la 3 ore. Un metabolit, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac, are timpul de înjumătățire plasmatică mai lung. Cu toate acestea, acest metabolit este aproape inactiv.

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

Linearitate/non-linearitate

Cantitatea absorbită este proporțională cu doza.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative datorate vârstei în ceea ce privește absorbția, metabolizarea sau excreția medicamentului.

La pacienții cu insuficiență renală, nicio acumulare a substanței active nemetabolizate nu poate fi dedusă din cinetica dozei unice atunci când este aplicat un orar de dozaj obișnuit. La un clearance plasmatic al creatininei < 10 ml/min, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru calculate ale hidroxi metabolizilor sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Cu toate acestea, metabolizii sunt eliminați în final prin bilă.

La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică nedecompensată, cinetica și metabolismul diclofenacului sunt aceleași ca și la pacienții fără boală hepatică.

Studii clinice

Diclofenac este un medicament bine stabilit.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în cazul dozelor terapeutice, pe baza studiilor privind toxicitatea acută, toxicitatea după doze repetate, precum și studiile privind genotoxicitatea, mutagenitatea și carcinogenitatea. În studiile standard preclinice la animale, nu există niciun indiciu că diclofenacul are potențial teratogen la șoarece, șobolan sau iepure.

La șobolan, diclofenacul nu are nicio influență asupra fertilității. Cu excepția efectelor fetale minime la doze toxice pentru mamă, nu a fost afectată dezvoltarea urmașilor în perioada pre-natală, peri-natală și post-natală.

Administrarea AINS (inclusiv diclofenac) a inhibat ovulația la iepure și implantarea ovulului în uter și formarea placentei la șobolan și a condus la închiderea prematură a canalului arterial la femelele gestante de șobolan. Dozele toxice de diclofenac pentru mamă au fost asociate cu distocie, gestație prelungită, rată redusă de supaviețuire fetală și întârzierea dezvoltării intrauterine la șobolan. Efectele ușoare ale diclofenacului asupra parametrilor de reproducere și parturii, ca și constricția canalului arterial in utero sunt consecințe farmacologice ale acestei clase de inhibitori ai sintezei prostaglandinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat,
Povidonă,
Amidon de porumb,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Stearat de magneziu,
Talc.

Film:

Copolimer acid metacrilic- acrilat de etil dispersie 30%,
Citrata de trietil,
Dioxid de titan (E 171),
Talc,
Galben de chinolină lac (E 104),
Indigotină lac (E 132),

Simeticonă emulsie 30%,
Hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/ Al a câte 10 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124, Cluj - Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11388/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.