

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DICLOTARD 100 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține diclofenac sodic 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză atomizată 85,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, cu aspect uniform, margini intacte, suprafață netedă și lucioasă, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul:

- afecțiunilor reumatismale inflamatorii și degenerative: poliartrită reumatoidă, spondilită ankilopoetică, artroză și spondilartrită, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticular.
- durerii, inflamației și edemelor post-traumatice și post-operatorii, de exemplu, după intervenții chirurgicale, stomatologice sau ortopedice.
- afecțiuni dureroase și/sau inflamatorii în ginecologie, de exemplu, dismenoree primară sau anexită.

#### 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).

##### Populația țintă generală

##### *Adulți*

Doza zilnică inițială recomandată este de 100 mg diclofenac sodic sub forma unui comprimat de Diclotard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită.

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

Dacă simptomele sunt mai pronunțate în timpul nopții sau dimineața, se va utiliza de preferință seara Diclotard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Datorită concentrației, Diclotard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită nu sunt adecvate pentru copii și adolescenți.

#### *Vârstnici*

Vârstnicii au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse și a complicațiilor acestora. Dacă folosirea unui AINS este considerată necesară, atunci va fi folosită cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Pacientul trebuie monitorizat atent pentru sângerări gastro-intestinale pe durata tratamentului cu AINS.

#### *Boală cardiovasculară stabilită sau factori semnificativi de risc cardiovascular*

În general, tratamentul cu Diclotard 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 Diclotard numai după o evaluare atentă și numai la doze  $\leq 100$  mg zilnic dacă tratamentul se administrează mai mult de 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Diclotard 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 Diclotard la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Diclotard 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 Diclotard la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichid, preferabil în timpul mesei, și nu trebuie divizate 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 active 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), Diclotard 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 pct. 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 gastrointestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

##### Interacțiuni cu AINS

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Diclotard cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-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 Diclotard poate masca semnele și simptomele unei infecții.

##### ***Efecte gastro-intestinale***

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 gastro-intestinală sau ulcerația la pacienții cărora li se administrează Diclotard, tratamentul trebuie întrerupt.

Similar tuturor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii Diclotard 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 gastro-intestinală 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 gastro-intestinale care pot fi fatale.

Pentru a reduce riscul de toxicitate gastro-intestinală 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.

De asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente care cresc riscul de efecte gastro-intestinale, trebuie avut în vedere tratamentul în asociere cu substanțe de protecție (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni sau misoprostol).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special persoanele în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie gastro-intestinală). 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, se recomandă 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 Diclotard 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 arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat sau fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă și numai la doze  $\leq 100$  mg zilnic când tratamentul se administrează pe o perioadă mai lungă de 4 săptămâni.

Deoarece riscurile cardiovasculare asociate cu diclofenac pot crește cu doza și durata expunerii, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Necesitatea 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.

### ***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 Diclotard la pacienții cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava.

Similar altor AINS, inclusiv diclofenac, pot crește valorile concentrațiilor plasmaticice ale uneia sau mai multor enzime hepatice. În timpul tratamentului de lungă durată cu Diclotard, 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 Diclotard 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 Diclotard 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 Diclotard, 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 Diclotard trebuie întreruptă în cazul apariției primelor semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Similare altor AINS, în cazuri rare, la administrarea de diclofenac, pot să apară reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide, 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 Diclotard, monitorizarea funcției renale este recomandată ca o măsură de precauție. În general, întreruperea tratamentului este urmată de revenirea la starea de dinaintea tratamentului.

Diclotard conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază 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 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 plasmatice maxime și a expunerii la diclofenac din cauza inhibării metabolismului diclofenacului.

### **Litiu**

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

### **Digoxină**

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

### Reacții anticipate de luat în considerare

#### **Alte AINS și corticosteroizi**

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

#### **Anticoagulantele și antiagregante**

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 raportări 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 gastrointestinale (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. 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 înainte 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 vârstă 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 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 sângerare, 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, Diclotard 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 Diclotard la femeile ce au dificultăți în a rămâne însărcinate sau care se află în timpul investigațiilor privind infertilitatea.

### **4.6 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 Diclotard, trebuie să evite să conducă vehicule și 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 cu eliberare prelungită și/sau alte forme farmaceutice ale diclofenacului, atât pentru utilizare pe termen scurt, cât și pentru utilizare de lungă durată.

**Tabel 1 Reacții adverse**

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte rare	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză.
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoide (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare	Angioedem (incluzând edemul feței).
<b>Tulburări psihice</b>	



Foarte rare	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice.
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee, amețeală.
Rare	Somnolență.
Foarte rare	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, disgeuzie, accident cerebrovascular.
<b>Tulburări oculare</b>	
Foarte rare	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	Vertij.
Foarte rare	Tinitus, hipoacuzie.
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente*	Infarct miocardic, insuficiență cardiacă, palpitații, durere precordială.
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte rare	Hipertensiune arterială, vasculită.
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Rare	Astm (incluzând dispnee).
Foarte rare	Pneumonie.
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, meteorism, apetit scăzut.
Rare	Gastrită, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastro-intestinal (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
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	Transaminaze crescute.
Rare	Hepatită, icter, boală hepatică.
Foarte rare	Hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică.
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
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.
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Foarte rare	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită tubulointerstițială, necroză renală papilară.
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
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).

#### 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>.

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene; derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, codul ATC: M01AB05.

#### Mecanism de acțiune

Diclofenac sodic este o substanță nesteroidiană cu proprietăți puternice antireumatice, antiinflamatorii, analgezice și antipiretice. Inhibarea biosintezei prostaglandinei, 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 diclofenacului determină apariția unui răspuns clinic caracterizat prin ameliorarea marcată a semnelor și simptomelor cum sunt durerea în repaus, durerea la mișcare, redoare matinală, tumefacția articulară, precum și 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.

Diclofard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt adecvate pacienților pentru care doza zilnică de 100 mg este adecvată tabloului clinic. Posibilitatea prescrierii medicamentului într-o doză unică simplifică considerabil tratamentul pe termen lung și ajută la evitarea posibilelor erori de dozaj.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Pe baza dozării în urină a diclofenacului nemetabolizat și a metaboliților săi hidroxilați, aceeași cantitate de diclofenac este eliberată și absorbită din diclofenac comprimate cu eliberare prelungită ca și din comprimate gastrorezistente. Cu toate acestea, biodisponibilitatea sistemică a diclofenacului din diclofenac comprimate cu eliberare prelungită este în medie aproximativ 82% din cea realizată cu aceeași doză de diclofenac administrat sub formă de comprimate gastrorezistente (probabil datorită vitezei de eliberare dependentă de metabolismul „primului pasaj”). Ca rezultat al eliberării mai lente a diclofenacului din comprimate cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice maxime realizate sunt mai scăzute decât cele observate după administrarea comprimatelor gastrorezistente.

După administrarea orală a unui comprimat cu eliberare prelungită de 100 mg concentrațiile plasmatice maxime medii de 0,5 micrograme/ml (1,6 micro mol/l) se ating, în medie, după 4 ore.

Mâncarea nu are nicio influență relevantă clinic asupra absorbției și biodisponibilității sistemice a diclofenac comprimate cu eliberare prelungită.

Pe de altă parte, se înregistrează concentrații plasmatice medii de 13 ng/mL (40 nmol/l) după 24 ore de la administrarea 100 mg diclofenac comprimate cu eliberare prelungită.

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.

În timpul tratamentului cu diclofenac 100 mg comprimate cu eliberare prelungită, zilnic, concentrațiile minime sunt aproximativ 22 ng/ml (70 nmol/l).

Comportamentul farmacocinetic nu se modifică după administrări repetate. Nu s-a observat acumulare în cazul respectării intervalelor de timp recomandate între administrarea dozelor.

### Distribuție

99,7% din diclofenac se leagă de proteinele plasmatice, în special 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 plasmatic sistemic al diclofenacului plasmatic este  $263 \pm 56$  ml/min (valoarea medie  $\pm$  DS). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al diclofenacului este de 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 mai lung. Cu toate acestea, acest metabolit este aproape inactiv.

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 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 linear dependentă de concentrație.

#### 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 metaboliților sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Cu toate acestea, metaboliții 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 nici un 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 nici un 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 supraviețuire 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:*

Hipromeloză (Methocel K15 MCR)

Lactoză atomizată

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Talc

*Film:*

*Opadry verde II 85F 21515:*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc

Galben de quinolină – lac de aluminiu (E 104)

FD & C Blue #2/ Indigo carmin – lac de aluminiu (E 132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3` Perioada de valabilitate**

18 luni

### **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-PVdC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

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

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11797/2019/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2019