

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DICLOFENAC SINTOFARM 12,5 mg supozitoare

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare supozitor conține diclofenac sodic 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Supozitoare

Supozitoare în formă de torpilă, cu suprafața netedă, onctuoasă, care prezintă în secțiune un aspect omogen, de culoare albă până la alb-gălbuie, fără miros.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

**Diclofenac 12,5 mg supozitoare** este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani.

Diclofenacul sodic este utilizat pentru calmarea tuturor gradelor de durere și inflamație într-o gamă largă de condiții.

Diclofenacul sodic se utilizează în tratamentul:

- formelor inflamatorii și degenerative de reumatism: artrita reumatoidă, artrita reumatoidă juvenilă, spondilită anchilozantă, osteoartrită și spondiloartrită, artropatie psoriazică, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism non- articular;
- atacurilor acute de gută;
- durerii post- traumatice și post -operatorii , inflamațiilor apărute ca urmare a intervențiilor chirurgicale dentare sau ortopedice;
- afecțiunilor dureroase și / sau inflamatorii în ginecologie, de exemplu, dismenoree primară sau anexite, menoragii asociate;
- durerilor acute musculo -scheletice , cum ar fi periartrite, tendinite, tenosinovite, bursite;
- atacurilor de migrenă;

Se utilizează și ca adjuvant în infecții dureroase inflamatorii severe ale urechii , nasului sau gâtului , de exemplu: amigdalite, otite. În conformitate cu principiile terapeutice generale, boala ar trebui să fie tratată cu terapia de bază, după caz. Febra ca singur simptom nu este o indicație.

## 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 posibil perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

### Doze:

#### Adulți :

Doza zilnică inițială recomandată este de 100 până la 150 mg. În cazurile mai ușoare, precum și pentru terapia de lungă durată, este de obicei suficientă administrarea a 75 până la 100 mg pe zi.

Doza zilnică totală trebuie să fie, în general, împărțită în 2 până la 3 doze.

Pentru a suprima durerea nocturnă și rigiditatea dimineții, tratamentul cu comprimate din ~~în~~ timpul zilei poate fi suplimentat prin administrarea unui supozitor seara, la culcare (până la o doză zilnică maximă totală de 150 mg).

În dismenoreea primară, doza zilnică trebuie ajustată individual și este în general de 50 până la 150 mg. Inițial se administrează o doză de 50 până la 100 mg și, dacă este necesar, se ajustează doza pe parcursul a mai multor cicluri menstruale până la un maxim de 200 mg/zi. Tratamentul trebuie început la apariția primelor simptome și în funcție de simptomatologie, continuat pentru câteva zile.

Tratamentul atacurilor de migrenă cu supozitoare Diclofenac 12,5 mg trebuie început cu o doză de 100 mg, de la primele semne ale unui atac iminent. Dacă este necesar, se pot administra supozitoare suplimentar, în aceeași zi, până la o doză de maxim 100 mg. În cazul în care pacientul necesită tratament suplimentar în următoarele zile, doza maximă zilnică trebuie să fie limitată la 150 mg, în doze divizate.

#### Copii și adolescenți:

La copiii cu vârsta de 1 an sau peste și adolescenți, diclofenacul trebuie administrat în doze de 0,5 până la 2 mg/kg greutate corporală pe zi, în 2 până la 3 doze divizate, în funcție de severitatea afecțiunii.

Pentru tratamentul artritei reumatoide juvenile, doza zilnică poate fi mărită până la un maxim de 3 mg/kg greutate corporală pe zi, administrată în doze divizate.

Doza maximă zilnică de 150 mg nu trebuie depășită.

Pentru tratamentul durerilor post operatorii la copiii în vârstă de 6-12 ani

Dozele variază cu vârsta, dar sunt în mod obișnuit între 1 și 2 mg/kg greutate corporală pe zi, în 2 până la 3 doze divizate, nu mai mult de 4 zile.

Diclofenac 12,5 mg supozitoare este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani.

#### Vârstnici:

Deși din studiile de farmacocinetică ale diclofenacului reiese că pacienții în vârstă nu sunt afectați clinic într-o măsură relevantă, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie utilizate cu deosebită atenție la astfel de pacienți, aceștia fiind în general mult mai predispuși la reacții adverse.

La pacienții vârstnici sau cei cu greutate redusă se recomandă în special, administrarea celei mai mici doze eficiente de diclofenac (a se vedea , de asemenea, " Precauții ").

#### Mod de administrare

Rectal.

Supozitoarele trebuie introduse bine în rect; se recomandă administrarea acestora după evacuarea scaunului.

Supozitoarele nu trebuie luate pe cale orală, singura utilizare fiind cea rectală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la diclofenac sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ulcer gastric sau intestinal activ, hemoragii sau perforații.
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene. Ulcer activ sau antecedente de ulcer peptic recurent / hemoragie ( două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6 Sarcina și alăptarea).
- Afecțiune hepatică severă, insuficiență renală sau cardiacă (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Ca și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS ), Diclofenac 12,5 mg supozitoare este contraindicat la pacienții la care crizele de astm, urticarie sau rinită acută sunt declanșate de acidul acetilsalicilic sau alte medicamente AINS cu activitate de inhibare a prostaglandinelor de sinteză.

- Inflamația rectului.

Este contraindicat copiilor cu vârsta mai mică de 1 an.

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

#### Generale

Reacțiile adverse precum și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare prezentate mai jos, pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare ).

Utilizarea concomitentă a Diclofenac 12,5 mg supozitoare cu AINS sistemice, inclusiv a inhibitorilor selectivi ai – 2-ciclooxigenazei, ar trebui să fie evitată deoarece nu s-a demonstrat că asocierea aduce un efect benefic dar și datorită potențialelor efecte neplăcute cauzate de această asociere.

Se recomandă precauție la vârstnici din motive medicale de bază. În special, la pacienții în vârstă fragili sau cei cu o greutate corporală redusă, se recomandă a fi utilizată doza minimă eficientă.

Ca și în cazul altor AINS, administrarea de diclofenac poate determina în cazuri rare reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoidice .

Datorită proprietăților sale farmacodinamice, ca și alte AINS, Diclofenac 12,5 mg supozitoare poate masca semne și simptome de infecție.

#### Efecte gastro-intestinale

Sângerare gastro-intestinală, ulcerare și perforare, care pot fi fatale, au fost raportate la toate AINS , inclusiv diclofenac și pot apărea în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave. Există, în general,

consecințe mult mai grave la persoanele în vârstă . Tratamentul trebuie oprit dacă la pacienții tratați cu Diclofenac 12,5 mg supozitoare apare sângerarea gastro-intestinală sau ulcerarea.

Ca și în cazul tuturor AINS, sunt absolut necesare o supraveghere medicală atentă și precauție atunci când se prescrie Diclofenac 12,5 mg supozitoare la pacienții cu simptome sugestive de tulburări gastro-intestinale (GI) sau cu un istoric sugestiv de ulceratii gastrice sau intestinale, hemoragii sau perforatii la pacienții cu colită ulcerativă sau boala Crohn și la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.8 Reacții adverse ).

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare este mai mare cu creșterea dozelor de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă acesta a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Persoanele vârstnice au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastro-intestinale și perforație care pot fi fatale .

Pentru a reduce riscul de toxicitate gastro-intestinală la pacienții cu antecedente de ulcer , în special dacă acesta a fost complicat cu hemoragie sau perforație și la persoanele în vârstă , tratamentul cu Diclofenac 12,5 mg supozitoare trebuie inițiat și menținut la cea mai mică doză eficace .

La acești pacienți precum și pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin acid acetilsalicilic în doze mici (ASA) / aspirină sau alte medicamente care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune ) ar trebui să fie luată în considerare terapia combinată cu agenți de protecție (de exemplu inhibitori de pompă 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 sângerare gastro-intestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare precum corticosteroizi sistemici, anticoagulante cum ar fi warfarina, antiagregante plachetare cum ar fi aspirina, inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonină (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune) .

La pacienții cu colită ulceroasă sau boala Crohn este necesară o supraveghere medicală atentă și precauție deoarece boala lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

#### Efecte hepatice

La pacienții cu insuficiență hepatică este necesară o supraveghere medicală atentă , deoarece starea lor se poate agrava .

Ca și în cazul altor AINS, diclofenacul poate determina creșterea valorii uneia sau a mai multor enzime hepatice. În timpul tratamentului prelungit cu Diclofenac 12,5 mg supozitoare, este indicată monitorizarea periodică a funcției hepatice, ca o măsură de precauție.

În cazul în care rezultatele testelor funcționale hepatice sunt anormale, persistă sau dacă semnele clinice ori simptomele arată o agravare a bolii hepatice sau apar alte manifestări (de exemplu eozinofilie, erupții cutanate, etc), tratamentul cu Diclofenac 12,5 mg supozitoare trebuie întrerupt.

La utilizarea de diclofenac poate apărea hepatita, fără simptome prodromale preliminare.

Se recomandă precauție atunci când se utilizează Diclofenac 12,5 mg supozitoare la pacienții cu porfirie hepatică, deoarece poate declanșa un atac.

#### Efecte renale

Au fost raportate edeme precum și retenție de fluide în asociere cu tratamentul cu AINS, inclusiv diclofenac și este necesară precauție la pacienții cu funcția cardiacă sau renală afectată, cu hipertensiune arterială în antecedente, la persoanele în vârstă, la pacienții care primesc tratament concomitent cu

diuretice sau medicamente care pot avea impact semnificativ asupra funcției renale și la pacienții cu deshidratare celulară din orice cauză, de exemplu, înainte sau după o intervenție chirurgicală majoră (vezi pct. 4.3).

Atunci când se utilizează Diclofenac 12,5 mg supozitoare în astfel de cazuri, se recomandă ca măsură de precauție monitorizarea funcției renale. Întreruperea tratamentului este de obicei urmată de revenirea la starea inițială.

#### Efecte dermatologice

Foarte rar, în asocieră cu utilizarea AINS inclusiv Diclofenac 12,5 mg supozitoare, au fost raportate reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens - Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

Riscul major de a face astfel de reacții este în prima lună de tratament.

Diclofenac 12,5 mg supozitoare trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

#### Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

În asocieră cu tratamentul cu AINS au fost raportate retenție de fluide și edem și este necesară monitorizarea corespunzătoare și consilierea pacienților cu antecedente de hipertensiune arterială și / sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea de diclofenac, în special la doze mari (150 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral).

Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și / sau boală cerebrovasculară, trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

#### Efecte hematologice

În timpul tratamentului prelungit cu Diclofenac 12,5 mg supozitoare, ca și cu alte AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

Ca și alte AINS, Diclofenac 12,5 mg supozitoare poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu defecte ale hemostazei trebuie monitorizați cu atenție.

#### Astm preexistent

Reacțiile la AINS, cum ar fi exacerbări ale astmului bronșic (așa numita intoleranță la analgezice / astm analgezic), edem sau urticarie Quincke, sunt mai frecvente la pacienții cu astm bronșic, rinită alergică sezonieră, inflamația mucoasei nazale (de exemplu polipi nazali), boli pulmonare obstructive cronice sau infecții cronice ale tractului respirator (mai ales dacă sunt legate de simptome alergice cum ar fi rinita) decât la alți pacienți. Prin urmare, se recomandă măsuri de precauție speciale la acești pacienți (pregătire pentru situații de urgență). Acest lucru este valabil și pentru pacienții care sunt alergici la alte substanțe care au consecință apariția reacțiilor cutanate, pruritului sau urticariei.

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

Interacțiunile de mai jos includ pe cele observate cu supozitoare Diclofenac 12,5 mg supozitoare și/sau alte forme farmaceutice de diclofenac.

*Litiu:* În cazul în care utilizează concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice de litiu. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a litiului.

*Digoxină:* Dacă este utilizat concomitent diclofenacul poate mări concentrațiile plasmatice de digoxină . Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei.

*Diuretice și agenți antihipertensivi:* Ca și alte AINS , utilizarea concomitentă a diclofenacului cu diuretice sau antihipertensive (de exemplu beta -blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) ) poate determina o scădere a efectului antihipertensiv. De aceea, combinația trebuie administrată cu precauție, iar pacienții, în special persoanele în vârstă, ar trebui să aibă tensiunea arterială monitorizată periodic. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului și apoi periodic, în special în cazul administrării concomitente a diclofenacului cu diuretice și inhibitori ACE, din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate.

Administrarea diclofenacului concomitent cu medicamente diuretice care elimină potasiul trebuie să fie monitorizată frecvent ( vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare ).

*Alte AINS și corticosteroizi :* Administrarea concomitentă a diclofenacului cu alte AINS sistemice sau corticosteroizi poate crește riscul de ulceratii sau hemoragii. ( vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Anticoagulante și antiagregante plachetare :* se recomandă prudență , deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Deși investigațiile clinice nu par să indice faptul că diclofenacul afectează acțiunea anticoagulantelor , AINS pot crește efectele anticoagulantelor cum este warfarina (vezi pct. 4.4). Există raportate cazuri izolate de risc crescut de hemoragie la pacienții care au fost tratați cu diclofenac și anticoagulante concomitent . Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți .

*Inhibitori selectivi ai receptorilor serotoninei ( ISRS ):* Administrarea concomitentă de AINS sistemice inclusiv diclofenac și ISRS poate crește riscul de sângerare gastro-intestinală ( vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare ).

*Antidiabetice :* Studiile clinice au demonstrat că diclofenacul poate fi administrat împreună cu antidiabetice orale fără a influența efectul lor clinic. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu diclofenac au existat raportări izolate de hipoglicemie și hiperglicemie care necesită modificări ale dozei de antidiabetice. Din acest motiv , monitorizarea nivelului de glucoză din sânge este recomandat ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

*Metotrexat :* Au fost raportate cazuri de toxicitate gravă când metotrexatul și AINS au fost luate la mai puțin de 24 ore unul față de altul. În prezența AINS scade eliminarea renală a metotrexatului cu acumularea acestuia în exces și apariția efectelor toxice.

*Ciclosporină :* Diclofenac, ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei, datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Prin urmare, ar trebui să fie administrat în doze mai mici decât cele care ar putea fi utilizate la pacienții care nu au primit ciclosporină .

*Quinolone antibacteriene :* Au fost raportate cazuri izolate de convulsii care ar fi fost datorate utilizării concomitente de chinolone și AINS.

*Colestipol și colestiramină :* Aceste medicamente pot induce o întârziere sau o reducere a absorbției de diclofenac. De aceea se recomandă administrarea diclofenacului cu cel puțin o oră înainte sau la 4 până la 6 ore după administrarea colestipol / colestiramină.

*Inhibitori puternici ai CYP2C9 :* se recomandă prudență în cazul prescrierii diclofenacului cu inhibitori puternici ai CYP2C9 (cum ar fi sulfonpirazonă și voriconazol) care ar putea duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice și la expunerea la diclofenac datorită inhibării metabolismului diclofenacului.

*Fenitoină*: Când se utilizează fenitoină concomitent cu diclofenac, este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la fenitoină.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcină

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrionului / fătului. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1 % până la aproximativ 1,5 %.

Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, studiile efectuate ca urmare a administrării unui inhibitor al sintezei de prostaglandine au arătat tulburări de nidare și morbiditate embrion-fetală.

În plus, creșterea incidenței diverselor malformații inclusiv cardiovasculare, au fost raportate la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

În timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, diclofenac nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul este utilizat de către o femeie care încearcă să conceapă sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru 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 oligo - hydroamniosis

Mama la sfârșitul sarcinii și nou-născutul la:

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

- Inhibarea contracțiilor uterine care determină întârzierea sau prelungirea travaliului.

Prin urmare, diclofenac este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

##### Alăptare

Ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, diclofenacul trece în laptele matern, dar în cantități mici. De aceea, pentru a evita reacțiile adverse la sugari, Diclofenac 12,5 mg supozitoare nu trebuie administrat în timpul alăptării.

##### Fertilitate

Ca și în cazul altor AINS, utilizarea de Diclofenac 12,5 mg supozitoare poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de Diclofenac 12,5 mg supozitoare.

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

Pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor dacă prezintă amețeli, vertij, somnolență sau alte tulburări ale sistemului nervos central, inclusiv tulburări de vedere, în timpul tratamentului cu AINS inclusiv Diclofenac 12,5 mg supozitoare.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

- reacții adverse foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );
- reacții adverse frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ );
- reacții adverse mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ );
- reacții adverse rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ );
- reacții adverse foarte rare ( $<1/10000$ );
- reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile);

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală . Pot să apară ulcere peptice, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, în special la vârstnici ( vezi pct. 4.4 Atenționări Și precauții speciale pentru utilizare ).

După administrarea diclofenacului au fost raportate: greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemă, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitelor și a bolii Crohn ( vezi pct. 4.4 Atenționări Și precauții speciale pentru utilizare ).

Gastrita a fost raportată mai puțin frecvent.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate la utilizarea pe termen scurt sau pe termen lung a diclofenacului, atât sub formă de supozitoare cât și sub alte forme farmaceutice.

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte rare :

Trombocitopenie, leucopenie, anemie ( inclusiv anemie hemolitică și aplastică ), agranulocitoză

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare :

Reacții de hipersensibilitate cum ar fi: astmul , reacții anafilactice sistemice și anafilactoide (inclusiv hipotensiune arterială și șoc) .

Foarte rare :

Edem angioneurotic (inclusiv edem facial)

### *Tulburări psihice*

Foarte rare :

Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, reacții psihotice

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente:

Dureri de cap, amețeli

Rare :

Somnolență

Foarte rare :

Parestezii, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, tulburări ale gustului, accident vascular cerebral .

### *Tulburări oculare*

Foarte rare :

Tulburări de vedere (vedere încețoșată , diplopie) .



*Tulburări acustice și vestibulare*

Frecvente:

Vertij .

Foarte rare :

Tinnitus, tulburări de auz .

*Tulburări cardiace*

Foarte rare:

Palpitații, dureri în piept, insuficiență cardiacă, infarct miocardic .

*Tulburări vasculare*

Foarte rare

Hipertensiune arterială, vasculită

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare :

Astm/bronhospasm (inclusiv dispnee)

Foarte rare:

Pneumonie.

*Tulburări ale tractului gastro-intestinal*

Frecvente:

Greață, vărsături , diaree , dispepsie , dureri abdominale , flatulență , anorexie .

Rare :

Gastrită , hemoragie gastro-intestinală , hematemeză , melenă , diaree hemoragică , ulcer gastro-intestinal ( cu sau fără hemoragii sau perforații ) proctitis .

Foarte rare :

Colită ( inclusiv colită hemoragică și exacerbarea colitei ulceroase sau a bolii Crohn ) , constipație , stomatită ( inclusiv stomatită ulceroasă , glosită , tulburări esofagiene , apariția stricturilor intestinale , agravarea hemoroizilor ) .

*Tulburări hepatobiliare*

Frecvente:

Valori crescute ale transaminazelor

Rare :

Hepatită cu sau fără icter , tulburări hepatice

Foarte rare

Hepatită fulminantă , necroză hepatică , insuficiență hepatică .

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente:

Erupțiile cutanate

Rare :

Urticarie .

Foarte rare :

Erupții buloase , eczeme , eritem , eritem polimorf, sindrom Stevens - Johnson , necroliză epidermică toxică ( sindrom Lyell ) , dermatită exfoliativă , pierderea părului , reacții de fotosensibilitate, purpură alergică, prurit

*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*

Frecvente:

Iritație la locul de aplicare

Rare:

Edem

În asociere cu tratamentul cu AINS au fost raportate edeme , hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea de diclofenac, în special la doze mari (150 mg zilnic ) și în tratamentul de lungă durată poate fi asociată cu o creștere ușoară a riscului de apariție a evenimentelor trombotice arteriale ( de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4 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 din România.

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](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există nici un tablou clinic tipic care să rezulte din supradozajul cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome cum ar fi vărsături , hemoragie gastro-intestinală , diaree , amețeli , tinitus sau convulsii . În cazul intoxicațiilor acute, sunt posibile apariția insuficienței renale acute și afectarea funcțiilor ficatului.

### Măsurile terapeutice

Managementul intoxicațiilor acute cu AINS, inclusiv diclofenac, constă în principal în aplicarea de măsuri de susținere a funcțiilor vitale și tratament simptomatic. Acestea ar trebui acordate pentru complicații cum ar fi hipotensiunea arterială , insuficiență renală, convulsii , tulburări gastro-intestinale, și depresie respiratorie.

Măsuri speciale, cum ar fi diureza forțată, dializa, sau hemoperfuzia nu ajută prea mult la accelerarea eliminării AINS, inclusiv a diclofenacului, din cauza ratelor ridicate de legare a proteinelor și metabolizare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid acetic și substanțe înrudite, diclofenacum ( codul ATC : M01A B05 ).

### Mecanismul de acțiune

Diclofenac 12,5 mg supozitoare conține diclofenac de sodiu, un compus nesteroidian cu proprietăți pronunțate antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Inhibarea biosintezei prostaglandinei, demonstrată în experimente, este considerată baza fundamentală a mecanismului său de acțiune. Prostaglandinele joacă un rol major în producerea inflamației, durerii și febrei.

În vitro, diclofenacul nu suprimă biosinteza de proteoglicani în cartilajul la concentrații echivalente cu cele obținute la om.

### Efecte farmacodinamice

În boli reumatice, proprietățile antiinflamatorii și analgezice ale Diclofenac 12,5 mg supozitoare, au efect clinic caracterizat prin reducerea durerii în repaus, a durerii de circulație, a rigidității articulațiilor dimineața și a umflării articulațiilor.

În condițiile inflamatorii post-traumatice și post-operatorii, Diclofenac 12,5 mg supozitoare ameliorează rapid atât durerea spontană cât și durerea la mișcare și reduce umflăturile inflamatorii și edemul plăgii.

În studiile clinice, Diclofenac 12,5 mg supozitoare a demonstrat că are un efect analgezic pronunțat în durerea moderată și severă de origine non-reumatică. Studiile clinice au arătat de asemenea, că în cazul dismenoreei primare, Diclofenac 12,5 mg supozitoare alină durerea și reduce fluxul sanguin.

Există o experiență limitată în studiile clinice de utilizare a diclofenacului în artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) / Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) la copii și adolescenți.

Într-un studiu randomizat, de 2 săptămâni, dublu-orb, efectuat în paralel pe grupuri de câte 15 copii cu ARJ / AIJ, cu vârsta între 3-15 ani, au fost comparate eficacitatea și siguranța diclofenacului administrat în doze de 2-3 mg / kg BW, cu eficacitatea și siguranța acidului acetilsalicilic (ASS, 50-100 mg / kg BW/d) și a unor probe placebo. În evaluarea globală, 11 din 15 pacienți tratați cu diclofenac, 6 din 12 pacienți tratați cu aspirină și 4 din 15 pacienți tratați cu placebo au prezentat o ameliorare, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0.05$ ). Numărul de articulații dureroase a scăzut în cazul tratamentului cu diclofenac și acid acetilsalicilic, dar a crescut cu placebo.

Într-un al doilea studiu randomizat, dublu-orb, de 6 săptămâni, efectuat în paralel la copii cu ARJ / AIJ, cu vârsta de 4-15 ani, eficacitatea diclofenacului (doză zilnică de 2-3 mg / kg BW,  $n = 22$ ) a fost comparabilă cu cea a indometacinului (doză zilnică 2-3 mg / kg BW,  $n = 23$ ).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție :

Absorbția este rapidă; totuși rata de absorbție este mai lentă decât la comprimate gastro-rezistente administrate oral. După administrarea de supozitoare, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în medie în termen de o oră, dar concentrațiile maxime pe unitatea de doză sunt aproximativ două treimi din cele obținute după administrarea de comprimate gastro-rezistente ( $1.95 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  ( $1.9 \mu\text{g/ml} \equiv 5.9 \mu\text{mol/l}$ )).

### Biodisponibilitate :

Ca și în cazul preparatelor orale ASC este de aproximativ o jumătate din valoarea obținută de la o doză parenterală.

Comportamentul farmacocinetic nu se schimbă la administrare repetată. Acumularea nu are loc, cu condiția ca intervalele recomandate de administrare și dozele să fie respectate. Concentrațiile plasmatice atinse la copiii care au primit doze echivalente (mg / kg greutate corporală) sunt similare cu cele obținute la adulți.

### Distribuție:

Substanța activă este legată de proteine în proporție de 99,7%, în principal de albumină (99,4%).

Diclofenacul intră în lichidul sinovial, unde concentrațiile maxime sunt înregistrate la 2-4 ore după ce au fost atinse valorile plasmatice maxime. Timpul de înjumătățire aparent, de eliminare din lichidul sinovial

este 3-6 ore . După două ore de la atingerea valorilor plasmatice maxime , concentrațiile substanței active sunt deja mai mari în lichidul sinovial decât sunt în plasmă și rămân ridicate până la 12 ore .

#### Metabolism:

Biotransformarea diclofenacului are loc parțial prin glucuronidare a moleculei intacte , dar mai ales prin hidroxilări unice și multiple și metoxilare , rezultând mai mulți metaboliți fenolici , dintre care cei mai mulți sunt convertiți la glucuronoconjugați. Doi metaboliți fenolici sunt biologic activi , dar într-o măsură mult mai mică decât diclofenacul.

#### Eliminare:

Clearance-ul total sistemic al diclofenacului plasmatic este de  $263 \pm 56 \text{ mL/min}$  ( valoarea medie  $\pm$  DS ) . Timpul de înjumătățire plasmatică este de 1-2 ore . Patru dintre metaboliți , inclusiv cei doi activi au timpul de înjumătățire plasmatică de 1-3 ore.

Aproximativ 60 % din doza administrată este excretată în urină ca glucuronid conjugat al moleculei intacte și ca metaboliți. Mai puțin de 1 % se elimină ca substanță nemodificată . Restul de doză se elimină prin bilă, sub formă de metaboliți, în materiile fecale.

#### Caracteristici la pacienți

*Vârstnici* : Absorbția, metabolismul sau excreția medicamentului nu depind semnificativ de vârsta pacientului, din studiile efectuate rezultând că pentru cinci pacienții vârstnici cărora li s-a administrat 15 minute perfuzie i.v., concentrația plasmatică a fost cu 50% mai mare decât era de așteptat cu subiecții sănătoși tineri .

*Pacienți cu insuficiență renală* : La pacienții cu insuficiență renală , nu s-a constatat nici o suferință renală și nici o acumulare de substanță activă nemodificată dacă se respectă dozele. La un clearance al creatininei  $< 10 \text{ mL/min}$  , concentrațiile plasmatice calculate la starea de echilibru a metaboliților hidroxii sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții normali. Cu toate acestea , metaboliții sunt în cele din urmă eliminați prin bilă.

*Pacienții cu insuficiență hepatică*: La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză non-decompensată , cinetica și metabolismul diclofenacului sunt aceleași ca și la pacienții fără boli hepatice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice obținute din studii de toxicitate acută și după doze repetate , precum și din studii de genotoxicitate, mutagene și carcinogenitate cu diclofenac, nu au evidențiat nici un risc special pentru om, la dozele terapeutice. Nu sunt dovezi că diclofenac a avut un potențial teratogen la șoareci, șobolani sau iepuri.

Diclofenac nu a avut nici o influență asupra fertilității la șobolani . Dezvoltarea prenatală, perinatală și postnatală a puilor nu a fost afectată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Parafină lichidă  
Gliceride de semisinteză (Witepsol H 15)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### **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**

Cutii cu 2 folii termosudate din PVC-PE a câte 3 supozitoare

Cutii cu 2 folii termosudate din PVC-PE a câte 5 supozitoare

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. SINTOFARM S.A.

Str.Ziduri între vii nr.22, sector 2, București, 023324 România

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

12334/2019/01-02

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

Autorizare, Ianuarie 2014

Reînnoire – August 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019

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