

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Naklofen 75 mg/3 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține diclofenac sodic 25 mg.

3 ml soluție injectabilă (o fiolă) conțin diclofenac sodic 75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

- alcool benzilic 120 mg/3 ml soluție
- sodiu: 0,29736 mmol/3 ml soluție
- metabisulfit de sodiu: 3 mg/3 ml soluție.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție transparentă, de la incoloră până la ușor gălbuie, practic lipsită de particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Maladii în care este necesară acțiunea antiinflamatoare și/sau analgezică:

- maladii inflamatorii reumatice: poliartrita reumatoidă, spondiloartrite, artrită juvenilă idiopatică cronică, alte artrite;
- reumatism degenerativ al articulațiilor și coloanei vertebrale: artroze, spondiloze;
- artrite induse de cristale: gută și pseudogută;
- reumatism extra-articular: periartrită, bursită, miozită, tendinită, sinovită;
- alte stări inflamatorii și dureroase ale sistemului musculo-scheletic.

În calitate de analgezic, Naklofen este utilizat în leziuni ale țesuturilor moi, în diverse proceduri stomatologice, după intervenții chirurgicale, în atacuri severe de migrenă, în colici renale și biliare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru suprimarea durerii severe, se administrează intramuscular conținutul unei fiole, de 1-2 ori pe zi. Cât mai curând posibil, tratamentul trebuie continuat cu alte forme farmaceutice (comprimate gastrorezistente, comprimate cu eliberare prelungită, capsule, supozitoare).

În colici renale a doua injecție poate fi administrată peste 30 de minute după prima. Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării (ameliorării) simptomelor (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Se recomandă ca diclofenacul sodic să fie utilizat în cele mai mici doze eficace (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Naklofen este contraindicat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare intramusculară.

Nu se recomandă ca acest medicament să fie amestecat cu alte medicamente în aceeași seringă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la metabisulfid de sodiu sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.
- Ca și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), diclofenacul este contraindicat la pacienții la care hipersensibilitatea la salicilați și alte AINS se manifestă prin astm bronșic, urticarie și rinită.
- Insuficiență hepatică sau renală severă (vezi pct. 4.4).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Ulcer gastric sau intestinal activ, sângerare sau perforație.
- Antecedente de hemoragii gastrointestinale sau perforație legate de terapia anterioară cu AINS.
- Prezența sau antecedente de ulcer peptic activ recurent/hemoragie (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau sângerări dovedite).
- Insuficiență cardiacă congestivă stabilită (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară.

Soluția injectabilă nu este potrivită pentru administrare la copii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin administrarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării (ameliorării) simptomelor (vezi pct.

4.2 și riscurile

gastrointestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Se recomandă precauție în cazul persoanelor vârstnice, din motive medicale de bază. În special, se recomandă utilizarea celei mai mici doze eficace la pacienții vârstnici astenizați sau cu o greutate corporală redusă.

Ca și în cazul altor AINS, la utilizarea diclofenacului pot apărea reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoidice; de asemenea, în cazuri rare, aceste reacții pot apărea fără o expunere anterioară la acest medicament. Reacțiile de hipersensibilitate pot progresa, de asemenea, la sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate duce la infarct miocardic. Simptomele unor astfel de reacții pot include dureri în piept care apar în asociere cu o reacție alergică la diclofenac.

În bolile infecțioase trebuie luate în considerare efectele antiinflamatorii și antipiretice ale diclofenacului sodic, deoarece pot masca simptomele acestor boli.

Utilizarea Naklofen concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2, trebuie evitată, din cauza absenței oricărei dovezi care să demonstreze beneficiile sinergice și potențialul de reacții adverse aditive.

Instrucțiunile pentru injecția intramusculară trebuie respectate cu strictețe pentru a evita evenimentele adverse la locul injecției, ceea ce poate duce la slăbiciune musculară, paralizie musculară, hipoestezie, *embolia cutis medicamentosa* (sindromul Nicolau) și necroză la locul injectării.

Reacții la locul de injectare

Au fost raportate reacții la locul de injectare după administrarea diclofenacului pe cale intramusculară, inclusiv necroză la locul de injectare și embolia cutis medicamentosa, cunoscută și sub numele de sindrom Nicolau (în special după administrarea subcutanată inadvertită). În timpul administrării intramusculare a diclofenacului trebuie să se respecte selecția adecvată a acului și tehnica de injectare.

Efectele gastrointestinale

Sângerări gastrointestinale, ulceratie sau perforatie, care pot fi fatale, au fost raportate cu referire la toate AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave. Acestea au, în general, consecințe mai grave la vârstnici. Dacă sângerarea gastrointestinală sau ulceratiile apar la pacienții care utilizează diclofenac, medicamentul trebuie suspendat.

Ca în cazul tuturor AINS, monitorizarea medicală este imperativă, și, în special este necesară prudență la prescrierea diclofenacului la pacienții cu simptome care indică la tulburări gastrointestinale sau cu antecedente sugestive de ulceratie gastrică sau intestinală, sângerare sau perforatie (vezi pct. 4.8).

Riscul de sângerare gastrointestinală, ulceratie sau perforatie crește odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct.

4.3), precum și la vârstnici. Persoanele vârstnice au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastrointestinale și perforații, care pot fi fatale.

AINS, inclusiv diclofenacul, pot fi asociate cu un risc crescut de scurgere anastomotică gastro-intestinală. Se recomandă supraveghere medicală atentă și prudență atunci când se utilizează diclofenac după operația gastro-intestinală.

Pentru a reduce riscul de toxicitate gastrointestinală la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales complicat cu hemoragie sau perforatie și la vârstnici, tratamentul trebuie inițiat și menținut cu cea mai mică doză eficientă.

Terapia combinată cu agenți de protecție (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) ar trebui luată în considerare pentru acești pacienți, de asemenea, pentru pacienții care necesită concomitent doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special, sângerare gastrointestinală), mai ales în fazele inițiale ale tratamentului. Se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu medicamente, care ar putea crește riscul de ulceratii sau hemoragii, cum ar fi corticosteroizi sistemici, anticoagulante (cum ar fi warfarina), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante (cum ar fi acidul acetilsalicilic) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă supraveghere medicală îndeaproape și prudență la pacienții cu antecedente de boli gastrointestinale (colită ulcerativă, boala Crohn), deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Efecte hepatice

Supraveghere medicală îndeaproape este necesară la prescrierea diclofenacului pacienților cu insuficiență hepatică, deoarece starea lor se poate agrava.

Ca și în cazul altor AINS, în timpul tratamentului cu diclofenac pot crește valorile uneia sau mai multor enzime hepatice. În timpul tratamentului îndelungat cu diclofenac este indicată monitorizarea periodică a funcției hepatice, ca măsură de precauție. Dacă testele funcționale hepatice anormale persista sau se agravează, dacă apar semne sau se dezvoltă simptome clinice de boală hepatică, sau dacă apar alte manifestări (de exemplu, eozinofilie, erupții), diclofenacul trebuie suspendat. Hepatita cauzată de utilizarea diclofenacului poate apărea fără simptome prodromale.

Se recomandă precauție în cazul utilizării diclofenacului la pacienți cu porfirie hepatică, deoarece se poate declanșa un atac.

Efecte renale

Deoarece în asociere cu tratamentul cu AINS, inclusiv diclofenac, s-au raportat retenție de fluide și edem, se recomandă precauție specială la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală, antecedente de hipertensiune arterială, persoanele în vârstă, pacienții care primesc tratament concomitent cu diuretice sau medicamente care pot altera semnificativ funcția renală și la pacienții cu depleție substanțială de volum extracelular de orice cauza, de exemplu, înainte sau după intervenții chirurgicale majore (vezi pct. 4.3). Ca o măsură de precauție la utilizarea diclofenacului în astfel de cazuri se recomandă monitorizarea funcției renale. Întreruperea tratamentului este urmată, de obicei, de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Monitorizare și recomandări adecvate sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială ușoară până la moderată și/sau insuficiență cardiacă congestivă, deoarece în asociere cu tratamentul cu AINS neselective au fost raportate retenție de lichide și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului (mai ales în doze mari (150 mg pe zi) și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac doar după o evaluare atentă. Deoarece riscurile cardiovasculare ale diclofenacului pot crește

odată cu doza și durata expunerii, ar trebui utilizată cea mai mică doză zilnică eficace pentru cea mai scurtă durată posibilă. Necesitatea pacientului de ameliorare a simptomelor și răspunsul la terapie trebuie re-evaluate periodic.

Pacienții trebuie să rămână atenți pentru semnele și simptomele evenimentelor arteriotrombotice grave (de exemplu, dureri în piept, scurtarea respirației (dificultăți de respirație), slăbiciune, dizartrie (vorbitură neclară), care pot apărea fără avertismente. Pacienții trebuie instruiți, în cazul unui astfel de eveniment să contacteze imediat un medic.

Efecte asupra pielii și țesutului subcutanat

Reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-

Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par a fi expuși celui mai mare risc pentru aceste reacții la începutul curei de tratament, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament.

Naklofen trebuie întrerupt la prima apariție ale erupțiilor cutanate, leziunilor mucoaselor, sau la orice alt semn de hipersensibilitate.

Efecte hematologice

Utilizarea Naklofen este recomandată doar pentru tratamentul pe termen scurt. În timpul tratamentului prelungit cu diclofenac, ca și în cazul altor AINS, se recomandă monitorizarea formulei sanguine.

Ca și alte AINS, diclofenacul poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu defecte ale hemostazei trebuie monitorizați cu atenție.

Astm bronșic preexistent

La pacienții cu astm bronșic, rinită alergică sezonieră, tumefierea mucoasei nazale (de exemplu, polipi nazali), boli pulmonare obstructive cronice sau infecții cronice ale tractului respirator (în special, dacă sunt legate cu simptome alergice asemănătoare rinitei), reacțiile la AINS, cum ar fi exacerbări ale astmului (așa-numita intoleranță la analgezice/astm analgezic), edem Quincke sau urticarie, sunt mai frecvente decât la alți pacienți. Prin urmare, la acești pacienți se recomandă măsuri de precauție speciale (stare de pregătire pentru situații de urgență). Acest lucru este aplicabil precum și pentru pacienții care sunt alergici la alte substanțe, de exemplu, cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Se recomandă precauție specială atunci când se utilizează Naklofen parenteral la pacienții cu astm bronșic, deoarece simptomele se pot exacerba.

AINS trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu lupus eritematos sistemic, din cauza datelor despre apariția meningitei aseptice și acutizării bolii.

3 ml de Naklofen soluție injectabilă (1 fiolă) conțin 120 mg **alcool benzilic**. Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Aceasta poate provoca reacții toxice și anafilactoidale la sugari și copii cu vârsta până la 3 ani.

Metabisulfitul de sodiu poate provoca rareori reacții de hipersensibilitate severe și bronhospasm. Acest medicament conține mai puțin de **1 mmol sodiu** (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu: dacă se utilizează concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale litiului. Se recomandă monitorizarea nivelului seric de litiu.

Digoxină: dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Se recomandă monitorizarea nivelului seric al digoxinei.

Diuretice și antihipertensive: ca și alte AINS, utilizarea concomitentă a diclofenacului cu diuretice sau antihipertensive (de exemplu, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)) poate determina o scădere a efectului antihipertensiv. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu precauție, iar pacienții, mai ales vârstnicii, ar trebui să aibă tensiunea arterială monitorizată periodic. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și apoi periodic, în special în cazul diureticelor și inhibitorilor ECA, datorită riscului crescut de nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4).

Medicamente cunoscute ca cauzând hiperkalemie: Tratamentul concomitent cu medicamente care economisesc potasiul, ciclosporină, tacrolimus sau trimetoprim poate fi asociat cu creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu, prin urmare, acestea ar trebui să fie monitorizate frecvent.

Alte AINS și corticosteroizi: administrarea concomitentă de diclofenac cu alte AINS sau corticosteroizi poate crește riscul de reacții adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante și antiagregante plachetare: se recomandă prudență, deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Deși investigațiile clinice nu par să indice că diclofenacul afectează acțiunea anticoagulantelor, exista rapoarte de risc crescut de hemoragie la pacienții care au primit diclofenac și anticoagulante concomitent. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI): administrarea concomitentă de AINS sistemice, inclusiv diclofenac, și ISRS poate crește riscul de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice: studiile clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat concomitent cu antidiabetice orale, fără a influența efectul lor clinic. Cu toate acestea, au existat rapoarte izolate de efecte hipoglicemic și hiperglicemic, necesitând modificări ale dozelor de antidiabetice în timpul tratamentului cu diclofenac. Din acest motiv, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent, se recomandă monitorizarea nivelului de glucoza din sânge.

Probenecid: Medicamentele care conțin probenecid pot întârzia excreția de diclofenac.

Metotrexat: diclofenacul poate inhiba clearance-ul renal tubular al metotrexatului, crescând nivelurile de metotrexat. Se recomandă prudență atunci când AINS, inclusiv diclofenac, sunt administrate cu mai puțin de 24 de ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, deoarece concentrațiile sanguine de metotrexat pot crește și toxicitatea substanței poate fi crescută.

Ciclosporină: diclofenacul, ca și alte AINS, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei, datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Prin urmare, trebuie administrate doze mai mici decât cele utilizate la pacienții care nu a primit ciclosporină.

Antibacteriene chinolone: au existat rapoarte izolate de convulsii, apărute ca urmare a utilizării concomitente de chinolone cu AINS.

Fenitoină: la utilizarea fenitoinii concomitent cu diclofenac se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de fenitoină, ca urmare a unei creșteri anticipate a expunerii la fenitoină.

Colestipol și colestiramină: aceste medicamente pot induce întârzierea sau scăderea absorbției diclofenacului. De aceea, se recomandă ca diclofenacul să se administreze cu cel puțin o oră înainte sau peste 4-6 ore după administrarea de colestipol/colestiramină.

Inhibitorii potenți ai CYP2C9: se recomandă prudență atunci când se prescriu concomitent cu diclofenac inhibitori puternici ai CYP2C9 (cum ar fi sulfinpirazonă și voriconazolul), care ar putea duce la o creștere semnificativă la starea de echilibru a concentrației plasmatice maxime și expunerii la diclofenac, datorită inhibării metabolizării diclofenacului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale administrarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor s-a demonstrat că conduce la creșterea incidenței pierderii pre- și post- implantare a sarcinii și letalitate embrio- fetală.

În plus, la animale s-a raportat incidența crescută a diverselor malformații, inclusive cardiovasculare, care au primit un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în perioada de organogeneză. Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea Naklofenului poate provoca oligohidramnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Aceasta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibilă la întreruperea acestuia. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a ductusului arterial în urma tratamentului în trimestrul al doilea, cele mai multe dintre acestea rezolvându-se după întreruperea tratamentului. Prin urmare în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină diclofenacul sodic nu trebuie administrat, decât în cazul când este absolut necesar. Dacă diclofenacul de sodiu este administrat de către o femeie care încearcă să conceapă, sau în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută la nivelul celei minime eficace, iar durata tratamentului - cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și spasmul canalului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la Naklofen timp de câteva zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea Naklofen trebuie întreruptă în cazul în care se constată oligohidramnios sau spasmul canalului arterial. În al treilea trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:

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

(vezi mai sus);

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

- posibila prelungire a timpului de sângerare; un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care rezultă în întârzierea sau prelungirea travaliului. Prin urmare, Naklofen este contraindicat în timpul trimestrului trei de sarcină.

Lactația

Ca și alte AINS, diclofenacul trece în laptele matern în cantități mici. Prin urmare, nu trebuie administrat în perioada de alăptare, pentru a evita efectele nedorite asupra sugarului.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor AINS non-selective, utilizarea diclofenacului sodic poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt investigațiilor cu privire la infertilitate, trebuie luată în considerare suspendarea diclofenacului sodic.

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

Naklofen are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă tulburări de vedere, vertij, somnolență sau alte tulburări ale sistemului nervos central în timpul tratamentului cu diclofenac, ar trebui să se abțină de la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor periculoase.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar pe parcursul tratamentului cu diclofenac sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$),
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ până la $< 1/100$),
- rare ($\geq 1/10,000$ până la $< 1/1,000$),
- foarte rare ($< 1/10,000$),
- cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcer peptic, perforație sau sângerare gastrointestinală, uneori fatale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				anemie (inclusiv hemolitică și aplastică), trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză	

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			hipersensibilitate reacții anafilactice și anafilactoides (inclusiv bronchospasm, hipotensiune arterială și șoc)	edem angioneurotic (inclusive edem facial)	
<i>Tulburări psihice</i>				dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri nocturne, iritabilitate, reacții psihotice	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	cefalee, amețeli		somnolență, fatigabilitate	parestezie, tulburări ale memoriei, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, tulburări de gust, accident cerebrovascular	

<i>Tulburări oculare</i>				tulburări vizuale, vedere încetoșată,	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	vertij			tinitus, hipoacuzie	
<i>Tulburări cardiace</i>				palpitații, durere cardiacă, insuficiență cardiacă, infarct de miocard	sindromul Kounis
<i>Tulburări vasculare</i>				hipertensiune arterială, vasculită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			astm bronșic (inclusiv dispnee)	pneumonie	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, dispepsie, flatulență, anorexie	constipații	gastrită, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, diaree hemoragică, melenă, ulcere gastrointestinale, cu sau fără sângerare sau perforație	colita (inclusiv colită hemoragică și exacerbarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), stomatită (inclusiv stomatită ulceroasă), glosita, tulburări esofagiene, stricturi intestinale de tip diafragmă, pancreatită	colită ischemică
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	creșterea activității aminotransferazelor serice		icter, hepatită asimptomatică, hepatita acută, hepatita cronică activă,	hepatită fulminantă și insuficiență hepatică	

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	erupții cutanate tranzitorii		urticarie	erupții buloase, eczemă, eritem, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă, căderea parului, reacții de fotosensibilitate, purpură, purpură alergică, prurit	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				insuficiență renală, insuficiență renală acută, hematurie, nefrită interstitală, sindrom nefrotic, necroză papilară renală, proteinurie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	reacție la locul injectării, durere la locul injectării, indurație la locul injectării		edem		<i>Embolia cutis medicamentoasă (sindromul Nicolau)</i>
<i>Infecții și infestări</i>				abces la locul injectării	necroză la locul injectării

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului (mai ales în doze mari (150 mg pe zi) și tratamentul de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau email: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există un tablou clinic tipic care rezultă din supradozajul cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome cum ar fi vomă, hemoragii gastrointestinale, diaree, amețeli, tinitus sau convulsii. În caz de supradozaj semnificativ, sunt posibile insuficiență renală acută și afectarea ficatului.

Tratament

Managementul intoxicației acute cu AINS, inclusiv diclofenac, constă în principal din măsuri de susținere și tratament simptomatic. Măsurile de susținere și tratamentul simptomatic sunt recomandate și pentru tratamentul complicațiilor apărute, inclusiv hipotensiune arterială, insuficiență renală, convulsii, tulburări gastrointestinale și depresie respiratorie.

Măsurile speciale, cum ar fi diureza forțată, dializa sau hemo-perfuzia sunt, probabil, inutile în eliminarea AINS, inclusiv diclofenac, datorită gradului ridicat de legare cu proteinele plasmatică și a metabolismului extensiv.

Nu există un antidot specific. Tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatorii și antireumatice, nesteroidiene; cod ATC: M01AB05

Diclofenacul sodic este un medicament antiinflamator nesteroidian cu acțiune analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Acesta inhibă activitatea enzimei ciclooxygenaza și, astfel, sinteza prostaglandinelor. În timpul tratamentului cu diclofenac sodic scăderea nivelului de prostaglandine a fost observată în urină, mucoasa gastrică și lichidul sinovial.

Diclofenacul sodic este indicat pentru tratamentul tuturor formelor de boli reumatice și pentru ameliorarea diferitelor tipuri de durere.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile serice maxime sunt atinse peste jumătate de oră.

Distribuție

Diclofenacul sodic se leagă de proteinele serice, mai ales de albumină, în proporție de 99%. Diclofenacul sodic trece cu ușurință în lichidul sinovial, unde atinge 60% până la 70% din valorile concentrației serice. După 3-6 ore, concentrațiile substanței active și a metabolizilor săi în lichidul sinovial sunt mai mari decât nivelurile serice. Diclofenacul sodic este eliminat din lichidul sinovial mai lent decât din serul sanguin.

Biotransformare și eliminare

Timpul de înjumătățire biologic prin eliminare este de 1 până la 2 ore. În insuficiență renală sau hepatică ușoară acesta rămâne nemodificat. Practic tot diclofenacul sodic este metabolizat în ficat, mai ales prin hidroxilare și metoxilare. Aproximativ 70% din diclofenacul sodic este excretat în urină sub formă de metaboliți farmacologic inactivi. Doar 1% se excretă în stare nemetabolizată. Restul metaboliților sunt excretați în bilă și fecale. Nu există modificări semnificative în absorbția, distribuția, metabolismul și excreția medicamentului la pacienții vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută pe animale de laborator au demonstrat că diclofenacul sodic este o substanță activă relativ toxică în urma administrării orale, intraperitoneale, intravenoase sau subcutanate. Valorile LD₅₀ au fost mai mici de 500 mg/kg greutate corporală: între 116 și 530 mg/kg greutate corporală la șoareci, între 52 și 240 mg/kg greutate corporală la șobolani, între 100 și

157 mg/kg corp la iepuri și la 42-59 mg/kg greutate corporală la câini. Rezultatele sugerează că șobolanii și câinii sunt mai sensibili la efectele toxice ale diclofenacului sodic, decât alte specii de animale.

Un studiu de toxicitate cronică cu durata de 6 luni la șobolani a arătat că leziunile tractului gastrointestinal au apărut la doze de până la 16 mg/kg/zi. La primate, s-au observat leziuni ale tractului gastrointestinal numai la doza maximă - 75 mg/kg/zi, administrate într-o perioadă de 6 luni. Diferențele de toxicitate sunt, probabil, datorită diferențelor metabolismul substanței active la diferite specii de animale. Studiile de reproducere cu diclofenac sodic nu au evidențiat efecte teratogene la șoareci, șobolani și iepuri. Cu toate acestea, un efect toxic asupra mamelor și fetușilor a fost observat la doze de până la 20 mg/kg/zi. Inhibarea sintezei prostaglandinelor după administrarea diclofenacului sodic poate prelungi perioada de gestație. Diclofenacul sodic nu a manifestat efecte mutagene sau carcinogene. Efectele fototoxice au fost observate *in vitro* și studiile *in vivo*. Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Propilenglicol (E1520)
Metabisulfid de sodiu
(E223) Hidroxid de sodiu
(E524)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se recomandă ca medicamentul să fie amestecat cu alte medicamente în aceeași seringă.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole (Ph. Eur., sticlă tip I): 5 fiole a câte 3 ml soluție pentru injecții în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8 NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27245

9. DATA REAUTORIZĂRII

01.11.2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>