

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Naklofen duo 75 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține diclofenac sodic 75 mg (25 mg sub formă de pelete gastrorezistente și 50 mg sub formă de pelete cu eliberare prelungită).

Excipienți cu efect cunoscut: zaharoză: 88,32 mg/capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu corpul de culoare albă și capul de culoare albastră. Capsulele sunt umplute cu pelete de culoare albă până la crem.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Naklofen duo este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani.

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

- afecțiuni reumatice inflamatorii: artrită reumatoidă, spondiloartrită, artrită juvenilă idiopatică cronică, alte artrite;
- reumatism degenerativ al articulațiilor și coloanei vertebrale: artroză, spondiloză;
- artrite induse de microcristale: gută și pseudogută;
- reumatism extra-articular: periartrită, bursită, miozită, tendinită, sinovită;
- alte stări inflamatorii și algice ale sistemului musculo-scheletic.

În calitate de analgezic, Naklofen duo se utilizează în leziuni ale țesuturilor moi, în perioada post-partum dacă mama nu alăptează la piept, în dismenoree primară și secundară, în intervenții stomatologice variate, în perioada postoperatorie, în colici renale și biliare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Tratamentul poate fi constituit doar din această formă farmaceutică sau în combinație, însă trebuie luată în considerare doza zilnică de diclofenac de 150 mg.

| Adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani | Doza zilnică        |                            |
|----------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
|                                              | Tratamentul inițial | Tratamentul de întreținere |
| Capsule (75 mg)                              | 2 x 1 capsule       | 1 capsulă                  |

Dacă simptomele sunt foarte severe (în special, dimineța) pacientul poate lua, pentru un timp scurt, toată doza zilnică de Naklofen duo capsule (2 capsule) într-o singură priză.

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă de timp, necesară pentru controlul (ameliorarea) simptomelor (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Naklofen duo este contraindicat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 14 ani.

#### Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate întregi, cu puțin lichid, în timpul mesei sau imediat după masă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1:
- Similar altor 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 duodenal activ, hemoragie sau perforare.
- Antecedente de hemoragie gastrointestinală sau perforare asociate cu terapia anterioară cu AINS.
- Ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer peptic recurent /hemoragie (două sau mai multe epizode distincte dovedite de ulcerăție sau hemoragie).
- Insuficiență cardiacă congestivă stabilită (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară.
- Copii cu vârsta sub 14 ani.

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

#### Generale

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul (ameliorarea) simptomelor (vezi pct. 4.2 și *Riscurile gastrointestinale (GI) și cardiovasculare* de mai jos).

Se recomandă precauție la vârstnici din motive medicale de bază. În special, se recomandă utilizarea celei mai mici doze eficiente la pacienții vârstnici debilitați sau subponderali.

Ca și în cazul altor AINS, la utilizarea diclofenacului pot apărea, de asemenea, în cazuri rare reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide, fără o expunere anterioară la medicament. Reacțiile de hipersensibilitate pot progresa până la sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate duce la infarct miocardic. Simptomele acestei reacții pot include durere în piept, care apare ca urmare a reacției alergice la diclofenac. În boli infecțioase trebuie luate în considerare efectele antiinflamatorii și antipiretice ale diclofenacului sodic, deoarece acestea pot masca simptomele acestor afecțiuni.

Utilizarea Naklofen duo 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.

#### Efecte gastrointestinale

În cazul administrării tuturor AINS s-au raportat hemoragii gastrointestinale, ulcerății sau perforații, care pot fi letale și pot apărea în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de afecțiuni gastrointestinale grave. În general, acestea au consecințe mult mai severe la vârstnici. Dacă apare hemoragie gastrointestinală sau ulcerăție la pacienții cărora li se

administrează Naklofen duo, medicamentul trebuie suspendat.

Analog tuturor AINS, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii diclofenacului la pacienții ce prezintă simptome ce indică o afecțiune gastrointestinală (GI) sau cu antecedente ambigue privind ulceratii, hemoragii sau perforatii gastrice sau intestinale (vezi pct. 4.8).

Riscul hemoragiilor GI este mai mare la creșterea dozelor AINS și la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales dacă este complicat cu hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.3) și la vârstnici.

Vârstnicii au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastrointestinale și perforatii, care pot fi fatale.

Pentru a reduce riscul toxicității GI la pacienții cu antecedente de ulcer, în special cel complicat cu hemoragie sau perforare, și vârstnici, tratamentul trebuie inițiat și menținut cu cea mai mică doză efecace.

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

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales, hemoragie GI), în special în stadiul inițial al tratamentului. Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează un tratament concomitent ce poate crește riscul apariției ulceratiei sau hemoragiei, precum corticosteroizii administrați sistemic, anticoagulante, (incluzând warfarina), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare (incluzând acidul acetilsalicilic) (vezi pct. 4.5).

De asemenea, este necesară supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale (colită ulcerativă sau boală Crohn), deoarece starea acestora se poate agrava (vezi pct. 4.8).

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 o intervenție gastro-intestinală.

#### Efecete hepatice

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

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

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

#### Efecete renale

Deoarece s-au raportat retenție de lichide și edem asociate tratamentului cu AINS, inclusiv

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

#### Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului (în special în doze mari (150 mg pe zi) și tratamentul pe termen lung) poate fi asociată 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 numai după o evaluare atentă.

Deoarece riscurile cardiovasculare asociate cu diclofenac pot crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie administrată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Nevoia pacientului de atenuare a simptomelor și răspunsul la tratament trebuie reevaluate periodic.

Pacienții trebuie să rămână atenți pentru semnele și simptomele unor evenimente arteriotrombotice grave (de exemplu, dureri în piept, dificultăți de respirație, slăbiciune, vorbire neclară), care poate apărea fără avertismente. Pacienții trebuie instruiți să contacteze imediat un medic în cazul unui astfel de eveniment.

#### Efecte cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rar, s-a raportat asocierea utilizării AINS, cu reacții cutanate grave, unele letale, 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 Naklofen duo trebuie întreruptă în cazul apariției primelor semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

#### Efecte hematologice

Tratamentul cu Naklofen duo este recomandat numai pentru perioade scurte de timp. Dacă Naklofen duo este administrat pentru o perioadă mai lungă, ca și în cazul altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

Ca și alte AINS, Naklofen duo poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu tulburări de hemostază trebuie monitorizați cu atenție.

#### Astm pre-existent

La pacienții cu astm, 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. Astfel, se recomandă măsuri speciale de precauție la acești pacienți (pregătire de urgență). De asemenea, aceasta este aplicabilă și pacienților alergici la alte substanțe, de exemplu cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Naklofen duo conține zaharoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să administreze acest medicament.

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

##### *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 ale digoxinei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

##### *Diuretice și substanțe antihipertensive*

Ca și alte AINS, utilizarea concomitentă a diclofenacului cu diuretice sau substanțe antihipertensive (de exemplu, beta-blocante, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)) poate determina o scădere a efectului antihipertensiv al acestora. Astfel, combinația trebuie administrată cu prudență, iar tensiunea arterială monitorizată periodic la acești pacienți, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și după aceea periodic, în special pentru diuretice și inhibitori ECA, datorită riscului crescut de nefrotoxicitate. Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul poate fi asociat cu creșterea nivelurilor serice de potasiu, care trebuie, prin urmare, monitorizate periodic (vezi pct. 4.4).

##### *Medicamente cunoscute ca cauzând hiperkalemie*

Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, ciclosporină, tacrolimus sau trimetoprim pot fi asociate cu niveluri crescute de potasiu seric, care ar trebui, prin urmare, să fie monitorizate frecvent.

##### *Alte AINS și corticosteroizi*

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

##### *Anticoagulante și antiagregante plachetare*

Se recomandă precauție, deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul hemoragiilor (vezi pct. 4.4). 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.

##### *Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*

Administrarea concomitentă a AINS sistemice, 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 orale. Din acest motiv, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice ale glucozei, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

#### *Probenecid*

Medicamentele care conțin probenecid pot întârzia excreția de diclofenac.

#### *Metotrexat*

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

#### *Ciclosporina*

Diclofenacul, ca și alte AINS, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei, datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Astfel, acesta trebuie administrat în doze mai mici decât cele ce ar trebui utilizate la pacienți cărora nu li se administrează ciclosporină.

#### *Antibacteriene chinolonice*

S-au raportat cazuri izolate de convulsii, care pot fi datorate administrării concomitente de chinolone și AINS.

#### *Fenitoină*

Când se utilizează fenitoină concomitent cu diclofenac, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la fenitoină.

#### *Colestipol și colestiramină*

Aceste substanțe pot induce întârzierea sau scăderea absorbției diclofenacului. Prin urmare, se recomandă administrarea diclofenacului cu cel puțin o oră sau 4-6 ore după administrarea colestipolului/colestiraminei.

#### *Inhibitori potenți ai CYP2C9*

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

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

### *Sarcina*

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrion-fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan, 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, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a demonstrat că conduce la creșterea pierderilor pre- și post-implantare și mortalității embrion-fetale.

În plus, creșterea incidenței diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, a fost raportată la animale 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, diclofenacul sodic nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul sodic este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară),
- Disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidroamnios;

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 duc la întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

#### *Lactația*

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

#### *Fertilitatea*

Ca și în cazul altor AINS neselective, utilizarea diclofenacului sodic poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a concepe sau care sunt în curs de investigare a infertilității, 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 vizuale, vertij, somnolență sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central în timpul utilizării Naklofen duo, trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse care pot să apară în timpul tratamentului cu diclofenac sodic sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței:

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

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastrointestinală. Pot să apară ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastrointestinală. Pot să apară ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

|  | <b>Frecvente</b> | <b>Mai puțin<br/>frecvente</b> | <b>Rare</b> | <b>Foarte rare</b> | <b>Cu<br/>frecvență<br/>necunoscută</b> |
|--|------------------|--------------------------------|-------------|--------------------|-----------------------------------------|
|--|------------------|--------------------------------|-------------|--------------------|-----------------------------------------|

|                                            |                    |  |                                                                                                                    |                                                                                                                         |  |
|--------------------------------------------|--------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b> |                    |  |                                                                                                                    | Anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză                          |  |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>   |                    |  | Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoides (incluzând bronhospasm, hipotensiune arterială și șoc). | Angioedem (incluzând edem facial)                                                                                       |  |
| <b>Tulburări psihice</b>                   |                    |  |                                                                                                                    | Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice                                         |  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>     | Cefalee, amețeală. |  | Somnolență, fatigabilitate                                                                                         | Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, disgeuzie, accident cerebrovascular |  |
| <b>Tulburări oculare</b>                   |                    |  |                                                                                                                    | Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie                                                                          |  |
| <b>Tulburări</b>                           | Vertij             |  |                                                                                                                    | Tinitus,                                                                                                                |  |



|                                                         |                                                                               |             |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>acustice și vestibulare</b>                          |                                                                               |             |                                                                                                                                               | hipoacuzie                                                                                                                                                                                                                                         |                  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |                                                                               |             |                                                                                                                                               | Palpitații, durere precordială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic                                                                                                                                                                           | Sindromul Kounis |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |                                                                               |             |                                                                                                                                               | Hipertensiune arterială, vasculită                                                                                                                                                                                                                 |                  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |                                                                               |             | Astm bronșic (incluzând dispnee)                                                                                                              | Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                          |                  |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                      | Greață, vărsături, diaree, durere abdominală, dispepsie, flatulență, anorexie | Constipație | Gastrită, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, diaree sanguinolentă, melenă, ulcer gastrointestinal (cu sau fără hemoragie sau perforare) | Colită (incluzând colită hemoragică și agravarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), stomatită (inclusiv stomatită ulcerativă), glosită, afecțiuni esofagiene, stricturi intestinale asemănătoare unei diafragme (tip diafragm-like), pancreatită | Colită ischemică |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          | Transaminaze serice crescute                                                  |             | Icter, hepatită asimptomatică, hepatită acută, hepatită cronică activă, necroză hepatocelulară, colestază                                     | Hepatită fulminantă, insuficiență hepatică                                                                                                                                                                                                         |                  |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>   | Erupții cutanate                                                              |             | Urticarie                                                                                                                                     | Erupții buloase, eczemă, eritem,                                                                                                                                                                                                                   |                  |

|                                                                                 |  |  |      |                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------|--|--|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                 |  |  |      | eritem<br>multiform,<br>sindrom<br>Stevens-<br>Johnson,<br>necroliză<br>toxică<br>epidermică<br>(sindrom<br>Lyell),<br>dermatită<br>exfoliativă,<br>alopecie,<br>reacție de<br>fotosensibilit<br>ate, purpură,<br>purpură<br>alergică,<br>prurit |  |
| <b>Tulburări<br/>renale și ale<br/>căilor urinare</b>                           |  |  |      | Insuficiență<br>renală,<br>insuficiență<br>renală acută,<br>hematurie,<br>nefrită<br>interstițială,<br>sindrom<br>nefrotic,<br>necroză<br>renală<br>papilară,<br>proteinurie                                                                     |  |
| <b>Tulburări<br/>generale și la<br/>nivelul locului<br/>de<br/>administrare</b> |  |  | Edem |                                                                                                                                                                                                                                                  |  |

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului (în special în doze mari (150 mg pe zi) și în tratamentul pe termen lung) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (a se vedea 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](http://www.amdm.gov.md) sau prin e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există un tablou clinic specific asociat supradozajului cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome precum vărsături, hemoragie gastrointestinală, diaree, amețeală, tinitus sau convulsii. În cazul unei intoxicații majore, este posibilă apariția insuficienței renale acute și afectării hepatice.

### Măsuri terapeutice

Tratamentul 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, insuficiența renală, convulsii, tulburări gastrointestinale și deprimare respiratorie, trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

Măsurile speciale, cum ar fi forțată diureza, dializa sau hemoperfuzia sunt, probabil, inutile în eliminarea AINS, inclusiv diclofenac, datorită legării sporite de proteine și metabolismului extensiv.

După ingestia unei supradoze cu potențial toxic poate fi luată în considerare administrarea cărbunelui activat, iar decontaminarea gastrică (de exemplu, inducerea vărsăturilor, lavaj gastric) - după ingestia unei supradoze care poate pune viața în pericol.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Codul ATC: M01AB05

#### Mecanism de acțiune

Diclofenacul este un medicament antiinflamator nesteroidian. Inhibă activitatea enzimei ciclooxigenaza și, astfel, sinteza prostaglandinelor.

În timpul tratamentului cu diclofenac sodic au fost observate scăderi ale nivelelor de prostaglandine în urină, mucoasa gastrică și lichidul sinovial.

#### Acțiuni farmacodinamice

Diclofenacul posedă proprietăți analgezice, antiinflamatorii și antipiretice. Este indicat pentru tratamentul tuturor formelor de afecțiuni reumatice și pentru ameliorarea durerilor de divers tip.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

După administrarea orală diclofenacul sodic se absoarbe rapid. Cu toate că absorbția depășește 90%, biodisponibilitatea este de aproximativ 60%, datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. După administrarea formulărilor orale concentrațiile plasmatice maxime se ating peste 1-4 ore, în funcție de tipul medicamentului.

Deoarece diclofenacul sodic se absoarbe în duoden și intestinul subțire, consumul de alimente reduce viteza de absorbție, ceea ce duce la întârzierea atingerii nivelurilor plasmatice maxime ale substanței active și la reducerea acestora. Deși aportul alimentar reduce viteza de absorbție, gradul de absorbție nu se modifică. După administrarea repetată aportul de alimente nu are nici un efect asupra nivelurilor serice de diclofenac sodic.

#### *Distribuție*

Diclofenacul sodic se leagă de proteinele plasmatice, preponderent albumină, în raport de 99%.

Diclofenacul sodic trece cu ușurință în lichidul sinovial, unde atinge valori de la 60% până la 70% din concentrațiile serice. După 3-6 ore concentrațiile substanței active și a metabolizilor săi în lichidul sinovial sunt superioare nivelurilor serice. Diclofenacul sodic este eliminat din lichidul sinovial mai lent, decât din serul sanguin.

#### *Biotransformare și eliminare*

Timpul de înjumătățire biologic este de la 1 până la 2 ore. În insuficiență renală ușoară sau insuficiență hepatică timpul de înjumătățire rămâne nemodificat.

Diclofenacul sodic este metabolizat practic în întregime în ficat, preponderent prin hidroxilare și metoxilare. Aproximativ 70% din diclofenacul sodic este excretat în urină sub formă de metaboliti farmacologic inactivi. Doar 1% este excretat în stare nemetabolizată. Restul metabolizilor se excretă în bilă și fecale.

La pacienții vârstnici absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea nu sunt modificate semnificativ.

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

Studiile de toxicitate acută la diferite specii de animale nu au evidențiat o sensibilitate aparte. În funcție de modul de administrare și sex, au fost stabilite următoarele valori ale  $DL_{50}$ : între 116 și 470 mg diclofenac sodic per kg greutate corporală la șoareci, între 80 și 196 mg diclofenac sodic per kg greutate corporală la șobolani, aproximativ 100 mg de diclofenac sodic per kg greutate corporală la iepuri și 50 mg diclofenac sodic per kg greutate corporală la câini. Valorile  $LD_{50}$  la maimuțe au fost de 3200 mg diclofenac sodic per kg greutate corporală.

S-au efectuat studii de toxicitate cronică la șobolani și câini. La doze toxice, de exemplu, la doze mai mari de 0,5 sau 2,0 mg per kg greutate corporală (în

funcție de speciile de animale), au fost depistate ulcere gastrointestinale și modificări în numărul de eritrocite și leucocite.

În studiile de carcinogenitate pe termen lung la șoareci și șobolani (până la 2 mg diclofenac sodic per kg greutate corporală pe zi) nu a fost stabilită o creștere semnificativă a incidenței tumorilor. Medicamentul, de asemenea, nu s-a dovedit a fi mutagen.

Embriotoxicitatea sau teratogenitatea diclofenacului sodic au fost investigate la șobolani, șoareci și iepuri. Moartea fetală și întârzierea creșterii intrauterine au fost observate doar când animalele au primit doze toxice ale substanței active. Nu au fost observate modificări. Perioada de gestație și durata travaliului au fost prelungite. Nu au fost observate efecte ale diclofenacului sodic asupra fertilității.

Studiile de toxicitate acută la animalele de laborator au demonstrat că diclofenacul sodic este o substanță activă cu o toxicitate relativ înaltă după administrarea orală, intraperitoneală, intravenoasă sau subcutanată. Valorile  $DL_{50}$  au fost sub 500 mg/kg greutate corporală: între 116 și 530 mg/kg greutate corporală la șoareci, între 52 și 240 mg/kg la șobolani, între 100 și 157 mg/kg la iepuri și 42-59 mg/kg la câini. Rezultatele indică faptul că șobolanii și câinii sunt mai sensibili la efectele toxice ale diclofenacului, decât alte specii.

În studiile de toxicitate cronică, administrarea orală a diclofenacului sodic la șobolani la doze de până la 16 mg/kg/zi a provocat leziuni ale tractului gastrointestinal și ficatului. Cu toate acestea, la maimuțe s-au observat leziuni ale tractului gastrointestinal numai la doza maximă, adică 75 mg/kg/zi administrate pe o perioadă de 6 luni. Diferențele de toxicitate, probabil, rezulta din diferențele în metabolismul substanței active la diferite specii de animale. Trebuie de remarcat faptul, că metabolismul diclofenacului sodic la maimuțe este similar celui la om.

Studiile de reproducere cu diclofenac sodic nu au evidențiat efecte teratogene la șoareci, șobolani și iepuri. Cu toate acestea, un efect toxic asupra mamei și fătului a fost stabilit la doze de până la 20 mg/kg/zi. Inhibarea sintezei prostaglandinelor după administrarea diclofenacului sodic poate prelungi durata gestației.

Diclofenacul nu a demonstrat efecte mutagene sau cancerigene.

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că substanța activă poate cauza fototoxicitate.

Efectele în studiile non-clinice au fost observate doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică pentru uzul clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei:

Zaharoză

Hidroxipropilceluloză (E463)

Hipromeloză (E464)

Carbonat de magneziu greu

Copolimer acid metacrilic – acrilat de etil (1:1) dispersie 30%

Trietil citrat (E1505)

Talc (E553b)

Dioxid de titan

Carmeloză sodică (E 466)

Macrogol 6000

Hidroxid de sodiu (E 524)

Copolimer metacrilat de amoniu (tip A și B)

#### Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Gelatină (E 441)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

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

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original.

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

Blister (folie din PVC/PE/PVDC/PE/PVC, folie din Al): 20 capsule în blister (2 blistere a câte 10 capsule), în cutie.

Blister (folie din OPA/Al/PVC, folie din Al): 20 capsule în blister (2 blistere a câte 10 capsule), 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 CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

22839

**9. DATA AUTORIZĂRII**

09.09.2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2018

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