

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diclofenac Arena 50 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține diclofenac sodic 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 32,2 mg; tartrazină (E 102) 0,072 mg; zahăr 69,176 mg; ulei de ricin 1,6 mg pentru un comprimat gastrorezistent.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente.

Comprimate biconvexe, cu diametrul de 8 mm, de culoare verde fistic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de scurtă durată, în stadiul acut al următoarelor afecțiuni:

- afecțiuni reumatismale inflamatorii și degenerative: artrită reumatoidă, artrită reumatoidă juvenilă, spondilită ankilopoetică, osteoartrită și spondilartrită, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticular.
- atacuri acute de gută.
- durere, inflamație și edeme post-traumatice și post-operatorii, de exemplu, după intervenții chirurgicale stomatologice sau ortopedice.
- afecțiuni dureroase și/sau inflamatorii în ginecologie, de exemplu, dismenoree primară sau anexită.
- adjuvant în infecții inflamatorii dureroase severe ale urechii, nasului, sau gâtului, de exemplu, faringoamigdalită, otită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Populația țintă generală

Adulți

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

În general, doza zilnică trebuie fracționată în 2–3 prize, după caz.

În dismenoreea primară, doza zilnică trebuie ajustată individual și este, în general, de 50–150 mg. O doză inițială de 50 mg este, de obicei, suficientă. Dacă este necesar, poate fi prescrisă o doză de 100 mg până la maximum 200 mg pe zi la care se ajunge pe parcursul mai multor cicluri menstruale. Tratamentul trebuie început în momentul apariției primelor simptome și, în funcție de simptomatologie, continuat timp de câteva zile.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Diclofenac Arena nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani; Pentru tratament la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani pot fi folosite și alte forme farmaceutice, precum supozitoarele. La adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, în general, este suficientă o doză zilnică de 75 până la 100 mg.

Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 150 mg. Doza zilnică totală trebuie, în general, să fie împărțită în 2 până la 3 prize.

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

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Boală cardiovasculară stabilită sau factori semnificativi de risc cardiovascular

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

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ulcer gastric sau duodenal activ, sângerare sau perforare (vezi pct. 4.4 și 4.8)..
- Antecedente de hemoragie sau perforare gastro-intestinală, aferente tratamentului anterior cu AINS.

- Ulcer peptic/hemoragie active sau antecedente de ulcer peptic /hemoragie recurente (două sau mai multe episoade certe distincte de ulcer sau hemoragie).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.
- Analog altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), Diclofenac Arena este contraindicat, de asemenea, la pacienții la care crizele de astm bronșic, urticarie sau rinită acută sunt agravate de acidul acetilsalicilic sau alte AINS (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

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

Interacțiuni cu AINS

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Diclofenac Arena cu alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei 2, datorită potențialului pentru apariția reacțiilor adverse cumulate (vezi pct 4.5).

Pacienții vârstnici

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

Mascarea semnelor infecțiilor

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

Efecte gastro-intestinale

În cazul administrării tuturor AINS, inclusiv diclofenac, s-au raportat hemoragii gastro-intestinale, ulceratii sau perforatii, ce pot fi letale și pot apărea în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de afecțiuni gastro-intestinale grave. În general, acestea au consecințe mult mai severe la vârstnici. Dacă apare hemoragia gastro-intestinală sau ulceratia la pacienții cărora li se administrează Diclofenac Arena, tratamentul trebuie întrerupt.

Analog tuturor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii Diclofenac Arena la pacienții ce prezintă simptome ce indică o afecțiune gastro-intestinală (GI) sau cu antecedente ambigue privind ulceratii, hemoragii sau perforatii gastrice sau intestinale (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). 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. Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a apariției reacțiilor adverse la AINS, mai ales hemoragie și perforare gastro-intestinale, 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 eficace.

Pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții ce necesită administrarea concomitentă a medicamentelor cu doze scăzute de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente ce pot crește riscul gastro-intestinal, 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 vârstnici, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales, hemoragie GI). 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, antiagregante plachetare sau inhibitori specifici ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5).

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

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

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

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

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

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratamentul de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral).

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

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

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

Efecte hematologice

Tratamentul cu Diclofenac Arena este recomandat numai pentru perioade scurte de timp. Cu toate acestea, dacă Diclofenac Arena este administrat pentru o perioadă mai lungă, ca și în cazul altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

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

Efecte respiratorii (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.

Efecte hepatobiliare

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

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

Efecte cutanate

Foarte rar, s-a raportat asocierea utilizării AINS, inclusiv Diclofenac Arena, 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 Diclofenac Arena trebuie întreruptă în cazul apariției primelor semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

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

Efecte renale

Deoarece s-au raportat retenție de lichide și edem asociate tratamentului cu AINS, inclusiv diclofenac, se recomandă atenție deosebită la pacienții cu insuficiență 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 acei pacienți cu deshidratare extracelulară semnificativă de orice etiologie, de exemplu înainte sau după o intervenție chirurgicală majoră (vezi pct. 4.3). În aceste cazuri, în timpul tratamentului cu Diclofenac Arena, monitorizarea funcției renale este recomandată ca o măsură de precauție. În general, întreruperea tratamentului este urmată de revenirea la starea de dinaintea tratamentului.

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

Deoarece conține ulei de ricin, poate provoca jenă gastrică și diaree.

Deoarece conține tartrazină (E102), poate provoca reacții alergice.

Deoarece conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni includ pe cele observate la Diclofenac Arena și/sau alte forme farmaceutice de diclofenac.

Interacțiuni observate de luat în considerare

Inhibitori potenți ai CYP2C9

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

Litiu

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

Digoxină

Dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice 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 și monitorizată periodic tensiunea arterială a acestor pacienți, în special a celor 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. (vezi pct. 4.4).

Ciclosporina

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

Medicamente cunoscute a cauza hiperkaliemie

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

Antibacteriene chinolonice

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

Reacții anticipate de luat în considerare

Alte AINS și corticosteroizi

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

Anticoagulante și antiagregante plachetare

Se recomandă precauție, întrucât 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 izolate privind riscul crescut de hemoragie. De aceea, la acești pacienți, se recomandă monitorizare atentă.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

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

Antidiabetice orale

Studiile clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat concomitent cu antidiabetice orale fără a influența efectul clinic al acestora. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu diclofenac, s-au raportat cazuri izolate de hipoglicemie și hiperglicemie, care au necesitat ajustarea dozelor de antidiabetice orale. Din acest motiv, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a glucozei, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

Metotrexat

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

Colestipol și colestiramină

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

Fenitoină

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea diclofenacului la femeile gravide.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta în mod negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a avorturilor, malformațiilor cardiace și a gastroschizisului după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în sarcina de vârstă mică. Riscul absolut de apariție a malformațiilor cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5 %.

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

În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diverselor malformații, inclusiv cele cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor pe durata organogenezei. În primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. În cazul în care diclofenacul este utilizat de o femeie care încearcă să rămână însărcinată sau pe durata primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută la un nivel cât mai redus, iar durata tratamentului trebuie să fie 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 se poate agrava până la insuficiență renală cu oligo-hidramnios; mama și nou-născutul, la finele sarcinii, la:
- posibila prelungire a hemoragiei, efect anti-agregant plachetar care poate apărea chiar și la doze foarte reduse.
- inhibarea contracțiilor uterine care conduce la travaliu întârziat sau prelungit.

Ca urmare, diclofenacul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ca și alte AINS, diclofenacul se excretă în lapte în cantități mici. Astfel, Diclofenac Arena nu trebuie administrat în timpul alăptării pentru a evita reacțiile adverse la sugar.

Fertilitate

Analog altor AINS, utilizarea Diclofenac Arena poate scădea fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor ce încearcă să rămână însărcinate. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării Diclofenac Arena la femeile ce au dificultăți în a rămâne însărcinate sau care se află în timpul investigațiilor privind infertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumat sub formă de tabel privind reacțiile adverse

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

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

Tabel 1 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare:	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză.
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoidice (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare:	Angioedem (incluzând edemul feței).
Tulburări psihice	
Foarte rare:	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice.
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee, amețală.
Rare:	Somnolență.
Foarte rare:	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, disgeuzie, accident cerebrovascular.
Tulburări oculare	
Foarte rare:	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij.
Foarte rare:	Tinitus, hipoacuzie.
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente*:	Infarct miocardic, insuficiență cardiacă, palpitații, durere

Tulburări vasculare	precordială.
Foarte rare:	Hipertensiune arterială, vasculită.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Astm (incluzând dispnee).
Foarte rare:	Pneumonie.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, meteorism, apetit scăzut.
Rare:	Gastrită, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastro-intestinal (cu sau fără hemoragie sau perforare).
Foarte rare:	Colită (incluzând colită hemoragică și agravarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), constipație, stomatită (inclusiv stomatită ulcerativă), glosită, afecțiuni esofagiene, stricturi intestinale asemănătoare unei diafragme (tip diafragm-like), pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Transaminaze crescute.
Rare:	Hepatită, icter, boală hepatică.
Foarte rare:	Hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Erupție cutanată.
Rare:	Urticarie.
Foarte rare:	Dermatită buloasă, eczemă, eritem, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă, alopecie, reacție de fotosensibilitate, purpură Hensch-Schonlein, purpură, prurit.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte rare:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită tubulointerstițială, necroză renală papilară.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare:	Edem.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente aterotrombotice

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Măsuri terapeutice

Tratarea unei intoxicații acute cu AINS, inclusiv diclofenac, constă în special în acțiuni de susținere și tratament simptomatic. În cazul apariției complicațiilor, cum sunt hipotensiune arterială, insuficiența renală, convulsii, tulburări gastro-intestinale și deprimare respiratorie, trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

Este puțin probabil ca măsurile specifice, cum sunt diureza forțată, dializa sau hemoperfuzia, să fie utile în accelerarea eliminării AINS, inclusiv diclofenac, datorită legării acestora în proporție mare de proteinele plasmatice și a metabolizării extensive.

Poate fi avut în vedere administrarea de cărbune activat după ingerarea unei supradoze cu potențial toxic și decontaminarea gastrică (de exemplu, vărsături, lavaj gastric) în cazul ingerării unei supradoze ce poate pune viața în pericol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Diclofenac Arena prezintă un debut rapid al efectului, ceea ce le face adecvate, în mod deosebit, pentru tratamentul afecțiunilor dureroase și inflamatorii acute.

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

Acțiuni farmacodinamice

Diclofenac Arena a demonstrat că exercită un efect analgezic pronunțat în durerea moderată și severă. În cazul inflamațiilor, de exemplu a celor post-traumatice sau post-operatorii, el ameliorează rapid atât durerea spontană, cât și durerea la mobilizare și reduce edemul inflamator și lezional.

De asemenea, studiile clinice au evidențiat că în dismenoreea primară, substanța activă ameliorează durerea și reduce hemoragia.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Diclofenacul se absoarbe bine din intestin.

Administrarea împreună cu alimente nu influențează cantitatea de diclofenac absorbită, deși debutul și viteza absorbției pot fi ușor întârziate.

Deoarece aproximativ jumătate din cantitatea de diclofenac este metabolizată la primul pasaj hepatic („efectul primului pasaj”), aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) după administrare orală sau rectală este aproximativ jumătate din cea de după administrarea intravenoasă a unei doze echivalente.

După administrări repetate, profilul farmacocinetic nu se modifică. În cazul respectării intervalelor de timp recomandate dintre doze, nu se produce acumularea medicamentului.

Distribuție

99,7% din diclofenac se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină (99,4%). Volumul aparent de distribuție calculat este de 0,12 până la 0,17 l/kg.

Diclofenacul trece în lichidul sinovial, unde concentrațiile maxime se ating după 2 până la 4 ore după ce s-au atins concentrațiile plasmatice maxime. Timpul aparent de înjumătățire pentru eliminarea din lichidul sinovial este de 3 până la 6 ore. La 2 ore după atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiile substanței active sunt deja mai mari în lichidul sinovial decât în plasmă și ele se mențin până la 12 ore.

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

Metabolizare

Biotransformarea diclofenacului are loc parțial prin glucuronidarea moleculei intacte, dar, în principal, prin hidroxilare simplă și multiplă și metoxilare, rezultând mai mulți metaboliți fenolici (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5'-hidroxi-, 4',5'-dihidroxi - și 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac), din care majoritatea sunt transformați în conjugăți glucuronici. Doi dintre acești metaboliți fenolici sunt biologic activi, dar într-o proporție mult mai mică decât diclofenacul.

Eliminare

Clearance-ul total sistemic al diclofenacului plasmatic este 263 ± 56 ml/min (valoare medie $\pm$ DS). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este 1 până la 2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei doi activi, au, de asemenea, timp scurt de înjumătățire plasmatică, de 1 până la 3 ore. Un metabolit 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac are timpul de înjumătățire plasmatică mai lung. Cu toate acestea, acest metabolit este aproape inactiv.

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

Linearitate/non-linearitate

Cantitatea absorbită crește proporțional cu doza.

Grupe speciale de pacienți

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

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

Cu toate acestea, metaboliții sunt eliminați, în final, prin bilă.

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

Studii clinice

Diclofenac Arena este un medicament cu utilizare bine stabilită.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Administrarea AINS (inclusiv diclofenac) a inhibat ovulația la iepure și implantarea ovulului în uter și formarea placentei la șobolan și a condus la închiderea prematură a canalului arterial la femelele gestante de șobolan. Dozele toxice de diclofenac pentru mamă au fost asociate cu distocie, gestație prelungită, rată redusă de supaviețuire fetală și întârzierea dezvoltării intrauterine la șobolan. Efectele ușoare ale diclofenacului asupra parametrilor de reproducere și parturii, ca și constricția canalului arterial în uter sunt consecințe farmacologice ale acestei clase de inhibitori ai sintezei prostaglandinei (vezi pct.4.3 și 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

FilmSucroza (Zahăr)

Talc

Carbonat de calciu

Acetofталat de celuloză

Ulei de ricin

Propilenglicol

Gelatină

Tartrazină (E 102)

Polisorbat 80

Ceară carnauba

Patent blue V (E 131)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 30 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12135/2019/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

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