

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Raplon 12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclofenac potasic 12,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 70,5 mg și lecitină (conține ulei de soia) 0,17 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate sub formă de capsulă, biconvexe, albe, cu dimensiuni de 5 x 10 mm.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere reumatică, durere musculară, cefalee, dureri dentare, tratament simptomatic pentru dismenoree primară, durere acută lombară, simptome ale răcelii și gripei, inclusiv ameliorarea febrei, durere la nivelul gâtului și guturai.

Acest medicament este indicat utilizării de către adulți și copii cu vârsta de 14 ani și peste.

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).

Adulți și copii de 14 ani și peste

Doza zilnică inițială recomandată este de 2 comprimate, apoi 1 comprimat la fiecare 4-6 ore. Nu utilizați mai mult de 6 comprimate pe zi (75 mg).

Raplon este destinat utilizării pe termen scurt, până la 5 zile pentru ameliorarea durerilor și 3 zile pentru ameliorarea febrei.

Copii

Raplon nu este destinat copiilor cu vârstă mai mică de 14 ani.

Vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu doza eficace cea mai mică (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Raplon este contraindicat persoanelor cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

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

Insuficiență hepatică

Raplon este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Nu au fost efectuate studii specifice pe pacienți cu insuficiență hepatică, de aceea, nu se pot face recomandări specifice privind ajustarea dozei. Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, de preferință înainte de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, ulei de soia, ulei de arahide sau la oricare dintre componentele enumerate la pct. 6.1.

Insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.

Ulcer gastric sau intestinal activ, sângerare sau perforare gastrointestinală.

Antecedente de hemoragie sau perforare gastrointestinală asociată cu tratamentul 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 renală sau hepatică severă (vezi pct. 4.4).

La fel ca și celelalte antiinflamatoare nesteroidiene, diclofenacul este contraindicat pacienților la care crizele de astm, urticaria sau rinita acută sunt agravate în urma administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS.

Pacienți cu hemoragie cerebrovasculară sau alte sângerări active sau tulburări de sângerare.

Pacienți cu discrazii sanguine.

Pacienți cu depresie a măduvei osoase.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

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

Utilizarea concomitentă a altor medicamente AINS inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) trebuie evitată din cauza lipsei de dovezi privind efectul benefic sinergic și riscul apariției reacțiilor adverse suplimentare.

Din punct de vedere medical general, la vârstnici este indicată precauție în administrare. În particular, este recomandată utilizarea celei mai mici doze posibile la vârstnicii debilitați sau cu o greutate corporală scăzută. Pacienții în vârstă sunt mai predispuși la insuficiența funcției renale, cardiovasculare sau hepatice și de aceea necesită o monitorizare mai îndeaproape.

Ca și în cazul altor medicamente AINS reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/ anafilactoidice, pot apărea, în cazuri rare, chiar și fără expunerea anterioară la diclofenac. De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua în sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic. Printre

simptomele prezentate în cazul unor asemenea reacții se poate număra durerea în piept apărută în asociere cu o reacție alergică la diclofenac.

Ca și în cazul altor medicamente AINS, datorită proprietăților sale farmacodinamice, diclofenacul poate masca semnele și simptomele unor infecții.

Cefaleea din cauza utilizării excesive a analgezicelor

Utilizarea îndelungată a analgezicelor pentru durere de cap, pot agrava cefaleea și o pot face mai frecventă (durere de cap din cauza utilizării excesive a analgezicelor). Dacă această situație apare sau se suspectează, medicul trebuie consultat în vederea opririi tratamentului pentru cefalee. Diagnosticul de cefaleea din cauza utilizării excesive a analgezicelor ar trebui suspectat la pacienții care au frecvent sau zilnic durere de cap în ciuda (sau din cauza) utilizării cu regularitate a medicamentelor pentru cefalee.

Diclofenacul trebuie administrat cu precauție pacienților cu lupus eritematos sistemic și BMTC (boală mixtă de țesut conjunctiv).

Fertilitatea

Administrarea diclofenacului poate reduce fertilitatea și de aceea nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de diclofenac la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care se află în timpul investigațiilor pentru infertilitate (vezi pct. 4.6).

Efecte gastrointestinale

În cazul administrării tuturor AINS, inclusiv diclofenac, s-au raportat hemoragii gastro-intestinale, ulcerații sau perforații, ce pot fi letale și pot apărea în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de afecțiuni gastro-intestinale. În general, acestea au consecințe mult mai grave la vârstnici decât la tineri.

Dacă apare hemoragia gastro-intestinală sau ulcerația la pacienții cărora li se administrează diclofenac, tratamentul trebuie întrerupt.

Ca în cazul tuturor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii diclofenac la pacienții ce prezintă simptome ce indică o afecțiune gastro-intestinală (GI) sau cu antecedente ambigue privind ulcerații, hemoragii sau perforații 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. Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a apariției reacțiilor adverse la AINS, mai ales hemoragie și perforare gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

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

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 probabil cresc 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 tratament concomitent ce poate crește riscul apariției ulcerației 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 boala Crohn, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava (vezi pct. 4.8.).

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv diclofenacul, pot fi asociate cu un risc crescut de scurgeri la nivelul liniei de anastomoză gastrointestinală. În cazul utilizării diclofenacului după o intervenție chirurgicală gastrointestinală se recomandă supraveghere medicală atentă și prudență.

Efecte hepatice

În cazul prescrierii diclofenac la pacienții cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava (în special hemoragia gastro-intestinală).

Ca și în cazul altor AINS, inclusiv diclofenac, pot crește valorile concentrațiilor plasmaticice ale uneia sau mai multor enzime hepatice. 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 diclofenac trebuie întreruptă. Hepatita poate să apară la administrarea de diclofenac, fără manifestări clinice de avertizare. La pacienții cu porfirie hepatică, se recomandă prudență la administrarea diclofenac, deoarece se poate declanșa o criză.

Efecte renale

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

Dacă medicamentele AINS, cum ar fi diclofenacul, sunt administrate concomitent cu diuretice, inhibitori enzimă de conversie a angiotensinei (ECA) sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, poate crește riscul deteriorării funcției renale, inclusiv insuficiență renală acută la unii pacienți, mai ales dacă funcția renală este deja afectată (vezi pct. 4.5).

Efecte cutanate

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

În cazuri excepționale, varicela poate provoca complicații grave infecțioase ale pielii sau țesuturilor moi. Până în acest moment, contribuția medicamentelor AINS în agravarea acestor infecții nu poate fi exclusă. De aceea, se recomandă evitarea utilizării diclofenacului în varicelă.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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 mici creșteri ale riscului de reacții trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral).

Pacienții cu factori majori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet și fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă. Deoarece riscul cardiovascular al diclofenacului crește în funcție de doză și durata tratamentului, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Trebuie evaluată periodic nevoia pacientului pentru ameliorarea simptomatică și răspunsul acestuia la tratament.

Efecte hematologice

Ca în cazul altor medicamente AINS, diclofenacul poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu tulburări de hemostază trebuie monitorizați cu atenție.

Tratamentul cu diclofenac se recomandă pentru câteva zile. Ca în cazul altor medicamente AINS, se recomandă efectuarea analizelor de sânge dacă se administrează diclofenac pe o perioadă mai îndelungată.

Astm bronșic

La pacienții cu astm bronșic, rinită alergică sezonieră, inflamare a mucoasei nazale (polipi nazali), afecțiuni pulmonare obstructive cronice sau infecții cronice ale căilor respiratorii (în special dacă sunt asociate cu simptome asemănătoare rinitelor alergice), reacțiile la AINS, cum ar fi: exacerbarea astmului bronșic (numită intoleranță la analgezice/astm bronșic indus de analgezice), edemul Quincke sau urticaria sunt mult mai frecvente decât la alți pacienți. Astfel, se recomandă precauție la acești pacienți (pregătire pentru situații de urgență). Acest lucru se aplică și pacienților alergici la alți agenți, de exemplu cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Raplon conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză (deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Raplon conține lecitină. Dacă un pacient este hipersensibil la arahide sau soia, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni au fost observate la diclofenac comprimate gastroresistente și/sau la alte forme farmaceutice ale diclofenacului.

Litiu: în cazul utilizării concomitente, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale litiului. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Digoxină: în cazul utilizării concomitente, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

Diuretice și agenți antihipertensivi: ca și alte AINS, utilizarea concomitentă a diclofenacului cu diuretice sau agenți antihipertensivi poate determina o scădere a efectului antihipertensiv. Prin urmare, această combinație trebuie administrată cu precauție pacienților, în special vârstnicilor, prin monitorizarea periodică a tensiunii arteriale.

Dacă medicamentele AINS, cum ar fi diclofenacul, sunt administrate concomitent cu diuretice, inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, poate crește riscul de deteriorare a funcțiilor renale, inclusiv insuficiență renală acută (de obicei reversibilă) la unii pacienți, mai ales dacă funcția renală este deja afectată (de exemplu, pacienții vârstnici sau pacienți deshidratați). De aceea, această combinație trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici.

După inițierea tratamentului concomitent și după încheierea acestuia periodic, pacienții trebuie să se hidrateze și funcțiile renale trebuie să fie monitorizate.

Tratamentul concomitent cu diuretice ce economisesc potasiu poate fi asociat cu creșterea nivelului de potasiu plasmatic, care trebuie monitorizat frecvent (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente AINS și corticosteroizi: co-administrarea diclofenacului cu alte AINS cu administrare sistemică sau corticosteroizi poate crește riscul reacțiilor adverse gastro-intestinale (vezi pct. 4.4). Co-administrarea de acid acetilsalicilic reduce concentrația plasmatică de diclofenac fără a influența efectul clinic.

Anticoagulante și anti-agregante plachetare: se recomandă precauție, deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul hemoragiilor (vezi pct. 4.4). Din studiile clinice efectuate nu reiese că diclofenacul influențează acțiunea anticoagulantelor. Totuși, există raportări privind riscul crescut de hemoragie în urma combinației diclofenacului cu anticoagulante. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): administrarea concomitentă a medicamentelor AINS sistemice și a ISRS poate crește riscul hemoragiilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice orale: studiile clinice au arătat că diclofenacul se poate administra împreună cu antidiabetice orale fără a influența efectul clinic al acestora. Totuși, în timpul tratamentului cu diclofenac, au existat raportări izolate de hipoglicemie și hiperglicemie care au necesitat ajustarea dozelor de antidiabetice orale. Ca o măsură de precauție, se recomandă monitorizarea nivelului glicemiei 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 de ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, se recomandă prudență, deoarece pot să crească concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și toxicitatea acestuia.

Ciclosporină: diclofenacul, ca și alte AINS, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Mai mult, s-a raportat că ciclosporina poate crește concentrația plasmatică a diclofenacului cu 100%. Prin urmare, diclofenacul trebuie administrat în doze mai mici decât doza ce ar trebui utilizată la pacienți cărora nu li se administrează ciclosporină.

Antibacteriene chinolonice: au fost raportate cazuri izolate de convulsii care pot fi datorate utilizării concomitente a chinolonelor și AINS.

Inhibitori potenți ai CYP2C9: se recomandă precauție la prescrierea diclofenacului cu inhibitori potenți ai CYP2C9 (cum ar fi sulfonpirazona și voriconazolul), ceea ce ar putea conduce la o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice maxime și expunerii la diclofenac prin inhibarea metabolismului diclofenacului.

Fenitoină: când se utilizează fenitoina concomitent cu diclofenacul, este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii datorită unei creșteri anticipate în urma expunerii la fenitoină.

Colestipol și colestiramină: colestipolul și colestiramina pot induce întârzierea sau reducerea absorbției diclofenacului. De aceea, se recomandă administrarea diclofenacului cu cel puțin o oră înainte sau cu 4-6 ore după administrarea colestipolului sau colestiraminei.

Interacțiune cu alimente

Rata de absorbție a diclofenacului este redusă atunci când comprimatele sunt luate împreună cu alimente. Nu este recomandată administrarea comprimatelor în timpul sau imediat după mese.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina și/ sau dezvoltarea embrion-fetală. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, de malformație cardiacă și gastroschizis în urma administrării de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în sarcina de vârstă mică. Riscul de dezvoltare 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 de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor a dus la risc crescut de pierdere a embrionului pre- și post-implantare și de letalitate embrion-fetală. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele care au primit inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în timpul organogenezei. Studiile standard preclinice la animale nu au adus dovezi care să susțină că diclofenacul poate avea efect teratogen la șoarece, șobolan sau iepure. În primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul este utilizat de către o femeie care intenționează să rămână gravidă sau care este în primul sau în al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută la un nivel cât mai redus și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea diclofenacului poate provoca oligohidroamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a ductului arterial în urma tratamentului din al doilea trimestru de sarcină, cele mai multe dintre acestea rezolvându-se după

întreruperea tratamentului. Prin urmare, în primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul se utilizează de către o femeie care încearcă să conceapă un copil sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil și durata tratamentului cât mai scurtă.

Monitorizarea prenatală pentru diagnosticarea oligohidroamniosului și a constricției ductului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la diclofenac timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea diclofenacului trebuie întreruptă dacă se constată oligohidroamnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, administrarea inhibitorilor sintezei prostagladinelor poate expune fătul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară).
- Disfuncție renală (vezi mai sus).

La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și nou-născutul la:

- Posibila prelungire a hemoragiei, efect anti-agregant plachetar, care poate apărea chiar și la doze foarte reduse.
- Inhibarea contracțiilor uterine conduce la travaliu întârziat sau prelungit.

Alăptarea

Ca alte medicamente AINS, diclofenacul este excretat în laptele matern, în cantități mici. De aceea, diclofenacul nu trebuie administrat femeilor care alăptează pentru a evita reacțiile adverse la sugar.

Fertilitatea

Ca alte medicamente AINS, administrarea diclofenacului poate să scadă fertilitatea femeilor și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării diclofenacului la femeile ce au dificultăți în a rămâne gravide sau care se află în timpul investigațiilor privind infertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În următoarele reacții adverse sunt incluse acele reacții raportate pentru diclofenac în urma unui tratament de scurtă durată cât și în urma unui tratament mai îndelungat.

Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic

Foarte rare: trombocitopenie, leucopenie, anemie (inclusiv anemie hemolitică și anemie aplastică), agranulocitoză.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactice (inclusiv hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare: angioedem (inclusiv edem facial).

Tulburări psihiatrice

Foarte rare: dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice, anxietate.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeală.

Rare: somnolență.

Foarte rare: parestezie, tulburări de memorie, convulsii, tremor, meningită aseptică, tulburări ale gustului (disgeuzie), accident cerebrovascular.

Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.

Tulburări ale urechii și ale labirintului (canale interconectate)

Frecvente: vertij.

Foarte rare: tinitus, tulburări de auz.

Tulburări cardiace

Foarte rare: palpitații, durere precordială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.

Cu frecvență necunoscută: Sindrom Kounis

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială, vasculită.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: astm (inclusiv dispnee).

Foarte rare: pneumonie.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, flatulență, anorexie.

Rare: gastrită, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastrointestinal (cu sau fără hemoragie sau perforare).

Foarte rare: colită (inclusiv colită hemoragică și exacerbaria colitei ulcerative sau bolii Cohn), constipație, stomatită (inclusiv stomatită ulcerativă), glosită, leziuni pe esofag, stricturi intestinale, pancreatită.

Tulburări hepato-biliare

Frecvente: nivel crescut al transaminazelor.

Rare: hepatită, icter, tulburări hepatice.

Foarte rare: hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică.

Tulburări ale pielii și țesutului conjunctiv

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 (inclusiv purpură alergică), prurit.

Tulburări renale și urinale

Foarte rare: insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, necroză renală papilară.

Tulburări generale și la nivelul locul de administrare

Rare: edem.

Efecte gastro-intestinale:

Cele mai frecvente reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală. Ulcer peptic, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, pot apărea în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrarea diclofenacului au fost raportate următoarele reacții adverse: greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație,

dispepsie, durere abdominală, scaun cu sânge, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbare colitei și bolii Cohn (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Efecte cardiovasculare:

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 (vezi pct. 4.4).

Acest risc crește la administrarea de doze mari (150 mg pe zi) și în tratament de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

Tratarea unei intoxicații acute cu AINS constă în măsuri de susținere și tratament simptomatic și trebuie avute în vedere complicații, cum ar fi: hipotensiunea arterială, insuficiența renală, convulsii, tulburări gastrointestinale și deprimare respiratorie.

Măsuri specifice, precum diureză forțată, dializă sau hemoperfuzie, nu sunt de mare ajutor în eliminarea medicamentelor AINS, datorită legării acestora în proporție mare de proteinele plasmatică și a metabolizării extensive.

Se poate utiliza cărbune activ în urma ingerării unei supradoze cu potențial toxic și decontaminare gastrică (de exemplu, vărsături, lavaj gastric) în urma ingerării unei supradoze care ar putea pune în pericol viața.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați ai acidului acetic și a substanțelor înrudite, diclofenac, codul ATC: M01AB05.

Diclofenacul potasic este un analgezic nesteroidian cu proprietăți antiinflamatorii și antipiretice.

Diclofenac este indicat pentru tratamentul durerilor acute. Mecanismul de acțiune este atribuit inhibiției biosintezei prostaglandinelor. Prostaglandinele joacă un rol important în producerea inflamației, durerii și febrei.

Efectul diclofenacului se manifestă rapid. De aceea, este potrivit în cazul durerilor acute și reducerii febrei. Diclofenacul are un efect analgezic și ameliorează durerea.

In vitro, sinteza proteoglicanului în țesut nu este inhibată la concentrații echivalente cu cele atinse la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Diclofenacul se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică medie ($1,9 \mu\text{mol/l}$) este atinsă în aproximativ 35 de minute (T_{max} mediu) în urma ingestiei a unei doze de 2 comprimate de 12,5 mg. Cantitatea absorbită este direct proporțională cu doza. Aproximativ jumătate din cantitatea de diclofenac este metabolizată de către ficat în primul pasaj (efectul primului pasaj). Biodisponibilitatea după o doză orală este la jumătate din doza administrată parenteral. Farmacocinetica nu se schimbă după administrarea dozelor repetate. Nu are loc nicio acumulare, cu condiția să se respecte doza recomandată.

Distribuție

99,7% din diclofenac se leagă cu proteinele plasmatică, în principal de albumină (99,4%). Volum aparent de distribuție este 0,12 până la 0,17 l/ kg. Diclofenacul se găsește în lichidul sinovial, unde concentrațiile maxime se ating după 2 până la 4 ore după ce s-au atins concentrațiile plasmatică maxime. Timpul de înjumătățire prin eliminare din lichidul sinovial este de 3-6 ore. La 2 ore după atingerea concentrației plasmatică maxime, concentrațiile sunt mai mari în lichidul sinovial decât în plasmă și se mențin până la 12 ore.

Metabolizare

Metabolismul diclofenacului implică parțial glucuronidarea moleculei intacte, dar și hidroxilarea simplă sau multiplă și metoxilarea, rezultând mai mulți metaboliți fenolici, din care majoritatea sunt transformați în conjugăți glucuronici. Doi dintre acești metaboliți sunt biologic activi, dar într-o proporție mult mai mică decât diclofenacul.

Eliminare

Clearance-ul total sistemic al diclofenacului plasmatic este $263 \pm 56 \text{ ml/ minut}$. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1 – 2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei 2 activi, au, de asemenea, timp scurt de înjumătățire plasmatică de 1 până la 3 ore. Al cincilea metabolit, 3-hidroxi-4-metoxi-diclofenac, are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung. Acest metabolit este aproape inactiv.

Aproximativ 60% din doza administrată este excretată 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% este excretat sub formă nemetabolizată. Restul dozei este eliminată sub formă de metaboliți, prin bilă, în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe datorate vârstei în ceea ce privește absorbția, metabolizarea sau excreția acestui medicament.

La pacienții cu insuficiență renală, nu se observă nicio acumulare a substanței active nemetabolizate atunci când se administrează doza uzuală. Această concluzie a fost dedusă din cinetica dozei unice. La un clearance mai mic de 10 ml/ minut, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru calculate ale hidroxi-metaboliților sunt de 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Totuși, metaboliții sunt excretați în final prin bilă.

La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză nesimptomatică, cinetica și metabolismul sunt aceleași ca și la pacienții fără afecțiuni hepatice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile de toxicitate acută și după doze repetate, precum și din studiile de genotoxicitate, mutagenitate și carcinogenitate cu diclofenac nu au evidențiat niciun risc specific pentru om la dozele terapeutice. Nu au existat dovezi că diclofenacul a avut potențial teratogen la șoarece, șobolan sau iepure.

La șobolan, diclofenacul nu a avut niciun efect asupra fertilității animalului mamă. Nu a fost afectată dezvoltarea nou-născutului în perioada prenatală, perinatală și postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Fosfat de calciu

Amidonglicolat de sodiu tip A

Amidon de porumb

Povidonă k30

Celuloză microcristalină 101

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Opadry White OY-B-28920

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Talc

Lecitină (din soia)

Gumă Xantan

6.2 Incompatibilități

Nu e cazul.

6.3 Termen de valabilitate

2 ani

6.4 Condiții speciale de păstreare

A se păstra sub temperaturi de 30 °C, în ambalaj original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Raplon este disponibil în cutii cu blistere conținând câte 10, 20, 24, 30 și 40 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd

1-10 Constantinoupoleos street, Limassol, 3011

Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14439/2022/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2017

Data reînnoirii autorizației: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024