

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refen 75 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție injectabilă conține diclofenac sodic 25 mg.

Excipienți: metabisulfid de sodiu (E 223), sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră, până la slab gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Injectare intramusculară

Tratament în:

- acutizări ale afecțiunilor reumatismale inflamatorii și degenerative: poliartrita reumatoidă, spondilită anchilozantă, artroză, spondilartrită, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticlar (periartrită scapulohumerală, tendinite, bursite),
- crize de gută,
- colică renală și colică biliară,
- durere, inflamație și edeme post-traumatice și post-operatorii,
- crize severe de migrenă.

Perfuzare intravenoasă

Tratamentul sau prevenirea durerii post-operatorii în timpul spitalizării.

Notă:

Administrarea soluției injectabile este indicată numai când este necesară instalarea rapidă a efectului terapeutic sau atunci când terapia orală sau rectală nu este adecvată.

4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți

Refen soluție injectabilă poate fi administrat i.m. sau i.v. Nu trebuie administrat pentru mai mult de 2 zile; dacă este necesar, tratamentul poate fi continuat cu diclofenac sub formă de comprimate sau supozitoare.

Injecție intramusculară

Trebuie respectate următoarele instrucțiuni pentru injecția intramusculară pentru a evita afectarea unui nerv sau altui țesut la locul injecției.

Doza uzuală este o fiolă 75 mg zilnic, administrată prin injecție intramusculară profundă, în cadrantul superior extern. În cazurile severe (de exemplu colică renală), doza zilnică poate fi crescută până la 2 fiole a 75 mg, administrată fracționat, în două locuri diferite (câte o fiolă în fiecare fesă). Alternativ, o fiolă a 75 mg poate fi asociată cu alte forme farmaceutice de diclofenac (de exemplu comprimate, supozitoare) până la o doză maximă zilnică de 150 mg.

În crizele de migrenă, experiența clinică este limitată la utilizarea inițială a unei fiole 75 mg, administrată cât mai curând posibil, urmată, dacă este necesar, de supozitoare în doză de până la 100 mg în aceeași zi. Doza totală nu trebuie să depășească 175 mg în prima zi.

Perfuzare intravenoasă

Refen soluție injectabilă nu se administrează sub formă de injecție intravenoasă *in bolus*.

Imediat înainte de a începe perfuzia intravenoasă, Refen soluție injectabilă se diluează în soluție de clorură de sodiu 0,9% (100-500 ml) sau glucoză 5% tamponată cu bicarbonat de sodiu, conform instrucțiunilor de la pct. 6.6.

Se recomandă 2 scheme alternative de administrare pentru Refen soluție injectabilă.

Pentru tratamentul durerii postoperatorii moderate până la severe, se administrează 75 mg în perfuzie continuă, timp de 30 minute până la 2 ore. Dacă este necesar, tratamentul poate fi repetat după 4-6 ore, fără a depăși doza de 150 mg pe 24 ore.

Pentru prevenirea durerii postoperatorii, după intervenția chirurgicală, se administrează o doză de 25 până la 50 mg în perfuzie timp de 15 minute până la o oră, urmată de o perfuzare continuă de aproximativ 5 mg pe oră, până la o doză maximă zilnică de 150 mg.

Copii și adolescenți

Datorită concentrației, Refen soluție injectabilă nu este adecvată pentru administrare la acest grup de pacienți.

Vârstnici

La vârstnici, AINS trebuie administrate cu precauție, deoarece acest grup de pacienți prezintă un risc mai mare pentru apariția reacțiilor adverse. În special în cazul pacienților vârstnici debilitați sau subponderali, se recomandă utilizarea dozei minime eficiente și monitorizare pentru apariția reacțiilor adverse gastro-intestinale timp de 4 săptămâni după inițierea tratamentului cu AINS.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la diclofenac sodic sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu astm bronșic, polipi nazali, edem angioneurotic, urticarie sau rinită acută) la administrarea de ibuprofen, acid acetilsalicilic sau alte AINS.
- Ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer gastro-duodenal, hemoragie sau perforație (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie confirmate);
- Antecedente de hemoragie gastro-intestinală sau perforație, după administrarea de AINS;
- Insuficiența hepatică, renală sau cardiacă severă (vezi pct. 4.4);
- Insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.
- Hemoragie cerebrală sau altă hemoragie activă;
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6);
- Copii și adolescenți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul administrării tuturor AINS s-au raportat hemoragii gastro-intestinale ulcerării sau perforații, care pot fi letale și pot să apară în orice moment în timpul 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 ulcerarea la pacienții cărora li se administrează diclofenac, tratamentul trebuie întrerupt.

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 diclofenacului trebuie întreruptă în cazul apariției primelor semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Similar altor AINS, în cazuri rare, pot să apară reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactice, fără o expunere anterioară la diclofenac. De asemenea, metabisulfitul sodic din compoziția soluției injectabile poate determina reacții izolate de hipersensibilitate și bronhospasm.

Similar altor AINS, datorită proprietăților sale farmacodinamice diclofenacul poate masca semnele și simptomele unei infecții.

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.

Instrucțiunile pentru injectarea intramusculară trebuie să fie urmate cu strictețe pentru a se evita evenimentele adverse ce pot apărea la locul de injectare, care ar putea avea ca rezultat slăbiciunea musculară, paralizia musculară, hipoestezia și necroza la locul de injectare.

Precauții

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).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a diclofenacului cu alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei 2, datorită absenței oricărui indiciu care să demonstreze beneficii sinergice și potențialului pentru apariția reacțiilor adverse cumulate.

Vârstnici

Vârstnicii prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse gastro-intestinale, în special hemoragii și perforații, cu potențial letal (vezi pct. 4.2).

Astm bronșic pre-existent

La pacienții cu astm bronșic, rinite alergice sezoniere, inflamații ale mucoasei nazale (cum sunt 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, cum sunt crizele astmatice (așa-numita intoleranță la analgezice/astmul indus de analgezice), edem angioneurotic sau urticaria sunt mult mai frecvente decât la alți pacienți. Astfel, se recomandă măsuri speciale de precauție la acești pacienți (pregătire de urgență). Această recomandare este valabilă și în cazul pacienților cu alergii la alte substanțe, de exemplu cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Efecte gastro-intestinale

Analog tuturor AINS, este necesară o supraveghere medicală atentă în cazul prescrierii diclofenacului la pacienții care prezintă simptome care indică o afecțiune gastro-intestinală sau antecedente ambigue privind ulceratii, hemoragii, perforații gastrice sau intestinale, cu antecedente de colită ulceroasă sau cu boală Crohn, deoarece aceste afecțiuni se pot agrava (vezi pct. 4.8). Riscul hemoragiilor gastro-intestinale este mai mare la creșterea dozelor AINS și la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales dacă este complicat cu hemoragie sau perforare și la vârstnici.

Pentru a reduce riscul toxicității gastro-intestinale 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 care necesită administrarea concomitentă a medicamentelor cu doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte medicamente ce probabil cresc riscul gastro-intestinal, trebuie avut în vedere tratamentul concomitent cu substanțe protectoare gastrice (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni sau misoprostol).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinale, în special vârstnici, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales hemoragie gastro-intestinală). Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent care poate crește riscul apariției ulceratiei sau hemoragiei, cum sunt 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).

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.

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 și 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. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții care prezintă factori de risc în ceea ce privește apariția unor evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Efecte hepatice

În cazul prescrierii diclofenacului pacienților cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava.

Similar altor AINS, pot să crească valorile concentrațiilor plasmaticice ale uneia sau mai multor enzime 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 diclofenacului trebuie întreruptă. Hepatita poate să apară fără manifestări clinice de avertizare.

Porfirie

Se recomandă prudență în administrare la pacienții cu porfirie hepatică, deoarece se poate declanșa o criză.

Efecte renale

Deoarece s-a raportat retenție de lichide și edem asociate tratamentului cu AINS, se recomandă atenție specială pacienților cu insuficiență renală, vârstnici, pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu diuretice sau medicamente care 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, se recomandă monitorizarea funcției renale.

Efecte hematologice

În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac, similar altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

Similar altor AINS, diclofenac poate inhiba temporar agregarea plachetară. Pacienții cu tulburări de hemostază trebuie monitorizați cu atenție.

LES și boala mixtă a țesutului conjunctiv

Pacienții cu LES și boală mixtă a țesutului conjunctiv pot prezenta un risc crescut de apariție a meningitei aseptice (vezi pct. 4.8).

Fertilitate

Similar altor AINS, utilizarea diclofenacului poate să scadă fertilitatea la femei și nu se recomandă celor care încearcă să rămână gravide. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării diclofenacului la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care urmează investigații privind fertilitatea.

Refen conține metabisulfid de sodiu (E 223). Poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu: dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate să crească litemia. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale litiului.

Digoxină: dacă este utilizat concomitent cu digoxina, diclofenacul poate să crească concentrațiile plasmaticice ale digoxinei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale digoxinei.

Diuretice și substanțe antihipertensive: similar altor AINS, utilizarea concomitentă cu diuretice sau substanțe antihipertensive (de exemplu, beta-blocante adrenergice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA) poate determina o scădere a efectului antihipertensiv al acestora. Astfel, asocierea trebuie administrată cu prudență și monitorizată periodic tensiunea arterială a acestor 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 ai ECA, datorită riscului crescut de nefrotoxicitate. Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul poate fi asociat cu hiperkaliemie; se recomandă monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

Alte AINS, incluzând inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2 și corticosteroizi: administrarea concomitentă cu alte AINS cu administrare sistemică sau corticosteroizi, poate crește frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante și anti agregante 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 privind riscul crescut de hemoragie. De aceea, la acești pacienți, se recomandă monitorizare atentă.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): administrarea concomitentă a AINS 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. De aceea, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Metotrexat: în cazul în care AINS sunt administrate într-un interval mai mic de 24 ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, se recomandă prudență, deoarece pot să crească concentrațiile plasmatiche ale metotrexatului și toxicitatea acestuia.

Ciclosporină și tacrolimus: diclofenacul, similar altor AINS, poate să crească nefrotoxicitatea ciclosporinei și tacrolimus, datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Astfel, acestea trebuie administrate în doze mai mici.

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

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată utilizarea diclofenacului la femeile gravide. Astfel, diclofenacul nu trebuie utilizat în timpul primelor două trimestre de sarcină decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul pentru făt. Similar altor AINS, este contraindicată utilizarea în cel de-al treilea trimestru de sarcină datorită posibilității apariției inerției uterine și/sau a închiderii premature a canalului arterial (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Similar altor AINS, diclofenacul se excretă în lapte în cantități mici. De aceea administrarea în perioada de alăptare nu este recomandată.

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

Refen poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă tulburări vizuale, amețeli, vertij, somnolență sau alte 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 (Tabelul 1) au fost clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) incluzând cazuri izolate.

Reacțiile adverse prezentate le includ pe acelea raportate pentru diclofenac soluție injectabilă și/sau alte forme farmaceutice ale diclofenacului, atât pentru utilizare pe termen scurt cât și pentru utilizare de lungă durată.

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

<i>Infecții și infestări</i>	
Foarte rare	Abcese la locul de injectare
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte rare	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Rare	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoidice (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare	Angioedem (incluzând edemul feței).
<i>Tulburări psihice</i>	
Foarte rare	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihice.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Cefalee, amețeli
Rare	Somnolență
Foarte rare	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, tulburări ale gustului, accident vascular cerebral.
<i>Tulburări oculare</i>	
Foarte rare	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Frecvente	Vertij
Foarte rare	Tinitus, hipoacuzie
<i>Tulburări cardiace</i>	
Foarte rare	Palpitații, durere precordială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte rare	Hipertensiune arterială, vasculită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Rare	Astm bronșic (incluzând dispnee).
Foarte rare	Pneumonie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, meteorism, anorexie.
Rare	Gastrită, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastro-intestinal (cu sau fără hemoragie sau

Foarte rare	perforare). Colită (incluzând colită hemoragică și agravarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), constipație, stomatită, glosită, afecțiuni esofagiene, contracturi intestinale asemănătoare diafragmei, pancreatită. Colită ischemică
Cu frecvență necunoscută <i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	Valori crescute ale transaminazelor (ASAT, ALAT).
Rare	Hepatită, icter, afectare hepatică
Foarte rare	Hepatită fulminantă
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Rare	Urticarie
Foarte rare	Erupții buloase, eczemă, eritem, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă, alopecie, reacție de fotosensibilitate, purpură, purpură alergică, prurit
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Foarte rare	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, necroză renală papilară.
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Reacții la locul de injectare: durere, indurație
Rare	Edem,
Cu frecvență necunoscută	Necroză la locul de injectare

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).

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 și accident vascular cerebral) (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 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 cu supradozajul cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome precum: vărsături, hemoragie gastro-intestinală, diaree, amețeli, tinitus sau convulsii. În cazul unei intoxicații majore, este posibilă apariția insuficienței renale acute și afectare hepatică.

Tratament

Tratarea unei intoxicații acute cu AINS constă în special în acțiuni de susținere a funcțiilor vitale și tratament simptomatic.

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

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

Refen conține diclofenac sodic, un antiinflamator nesteroidian cu proprietăți puternice antiinflamatorii și analgezice. Inhibă biosinteza prostaglandinelor (ciclo-oxigenaze).

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

Acțiuni farmacodinamice

În afecțiunile reumatice, proprietățile antiinflamatorii și analgezice ale diclofenacului determină apariția unui răspuns clinic caracterizat prin ameliorarea marcată a semnelor și simptomelor cum sunt durerea în stare la repaus, durerea la mișcare, redoare matinală, tumefacția articulară, precum și ameliorarea funcțională.

De asemenea, s-a demonstrat că diclofenacul exercită un efect analgezic pronunțat în durerea moderată și severă de origine non-reumatică, un efect care se instalează în 15–30 minute.

S-a demonstrat că diclofenacul are de asemenea un efect benefic în crizele de migrenă.

În inflamațiile post-traumatice și post-operatorii, diclofenacul ameliorează rapid atât durerea spontană cât și durerea la mobilizare și reduce edemul inflamator și lezional.

Când este utilizat concomitent cu opioide pentru controlul durerii post-operatorii, diclofenacul reduce semnificativ necesarul de opioide.

Diclofenacul, soluție injectabilă este potrivit, în special, pentru tratamentul inițial al bolilor reumatice degenerative și inflamatorii și în stările dureroase cauzate de inflamația de origine nereumatică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea a 75 mg diclofenac prin injectare intramusculară, absorbția se instalează imediat și concentrațiile plasmatică maxime medii de aproximativ 2,5 micrograme/ml (8 micromol/l) se ating după aproximativ 20 minute. Cantitatea absorbită este direct proporțională cu mărimea dozei.

Când se administrează 75 mg diclofenac sub forma de perfuzie intravenoasă timp de 2 ore, concentrațiile plasmatică maxime medii sunt de aproximativ 1,9 micrograme/ml (5,9 micromol/l). Perfuziile administrate într-un interval mai scurt au ca rezultat concentrații plasmatică maxime mai mari, în timp ce perfuziile administrate într-un interval mai lung determină concentrații plasmatică în platou, proporționale cu ritmul perfuziei după 3 până la 4 ore. În contrast, concentrațiile plasmatică

scad rapid odată ce concentrațiile maxime au fost atinse în urma injectării intramusculare comparativ cu administrarea comprimatelor filmate gastrorezistente sau supozitoarelor.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) după administrare intramusculară sau intravenoasă este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea de după administrarea orală sau rectală, deoarece aproximativ jumătate din substanța activă este metabolizată în timpul primului pasaj hepatic (efectul „primului pasaj”), atunci când se administrează pe cale orală sau rectală.

Comportamentul farmacocinetic nu se modifică după administrări repetate. Nu s-a observat acumulare în cazul respectării intervalelor de timp recomandate între administrarea dozelor.

Distribuție

99,7% din diclofenac se leagă de proteinele plasmatice, în special 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 prin eliminare din lichidul sinovial este 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.

Metabolizare

Metabolizarea 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'-hidroxi- 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 plasmatic sistemic al diclofenacului plasmatic este 263 ± 56 ml/min (valoarea medie \pm DS). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al diclofenacului este 1 până la 2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei 2 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 mai lung. Cu toate acestea, acest metabolit este aproape inactiv.

Aproximativ 60% din doza administrată se elimină în urină sub formă de glucuroconjugat 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 fecale.

Grupuri speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative datorate vârstei în ceea ce privește absorbția, metabolizarea sau excreția medicamentului. Cu toate acestea, la câțiva pacienți vârstnici o perfuzare intravenoasă administrată într-un interval de 15 minute a avut ca rezultat concentrații plasmatice cu 50% mai mari decât cele așteptate conform datelor de la subiecții tineri sănătoși.

La pacienții cu insuficiență renală, nici o 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 mai mic de 10 ml/min, concentrațiile plasmatice la echilibru calculate ale hidroxi metaboliților sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși.

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

La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică nedecompensată, cinetica și metabolizarea diclofenacului sunt similare cu cele ale pacienților fără afectare hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere cu excepția toxicității potențiale gastro-intestinale și riscului de închidere prematură a canalului arterial.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Metabisulfid de sodiu
Manitol
Hidroxid de sodiu
Propilenglicol
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Soluțiile de clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% fără bicarbonat de sodiu, prezintă un risc de suprasaturație, care e posibil să determine formarea de cristale sau de precipitate. Nu trebuie utilizate alte soluții perfuzabile decât cele recomandate.

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 5 fiole din sticlă incoloră, cu punct de rupere a câte 3 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Refen soluție injectabilă trebuie administrat intramuscular prin injectare intragluteală profundă, în cadranul superior extern sau intravenos, prin perfuzare lentă, după diluare conform instrucțiunilor de mai jos.

În funcție de intervalul ales pentru administrarea perfuziei (vezi pct. 4.2) se amestecă 100 până la 500 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție glucoză 5% tamponată cu soluție injectabilă de bicarbonat de sodiu (0,5 ml 84 mg/ml (8,4%) sau 1 ml 42 mg/ml (4,2%) sau volumul corespunzător dintr-o concentrație diferită) luate dintr-un recipient deschis în momentul preparării; se adaugă conținutul unei fiole Refen la această soluție. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule vizibile.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA HEMOFARM S.R.L.
Calea Torontalului, Km 6
Timișoara, Județul Timiș,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1958/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016