

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clodifen 75 mg/3 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă (3 ml) conține diclofenac sodic 75 mg.

Excipienți: metabisulfid de sodiu, alcool benzilic.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție transparentă, incoloră sau ușor gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Injecție intramusculară

Tratamentul:

- acutizărilor bolilor reumatismale inflamatorii și degenerative: artrită reumatoidă, spondilită ankilopoetică, osteoartrită, spondilartrită, sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticular.
- atacurilor acute de gută.
- colicii renale și colicii biliare.
- durerii, inflamației și edemelor post-traumatice și post-operatorii.
- crizelor severe de migrenă.

##### Perfuzare intravenoasă

Tratamentul sau profilaxia durerii postoperatorii în timpul spitalizării.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Ca recomandare generală, se recomandă ajustarea individuală a dozei. Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea dozei minime eficiente, pe o perioadă cât mai scurtă posibilă de timp, necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții*).

##### Gupele generale-țintă de pacienți

###### *Adulți*

Clodifen soluție injectabilă nu trebuie administrat pentru mai mult de 2 zile; dacă este necesar, tratamentul poate fi continuat cu Clodifen comprimate sau supozitoare (vezi Metode de administrare).

## Grupe speciale de pacienți

### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Datorită concentrației, fiolele de Clodifen soluție injectabilă nu sunt adecvate pentru copii și adolescenți.

### *Boală cardiovasculară stabilită sau factori semnificativi de risc cardiovascular*

În general, tratamentul cu Clodifen soluție injectabilă 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 Clodifen soluție injectabilă numai după o evaluare atentă și numai la doze  $\leq 100$  mg zilnic dacă tratamentul se administrează mai mult de 4 săptămâni (vezi pct.4.4 *Atenționări și precauții speciale*).

### *Insuficiență renală*

Clodifen soluție injectabilă este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală (RFG  $< 15$  mL/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3 *Contraindicații*).

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 Clodifen soluție injectabilă la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale*).

### *Insuficiență hepatică*

Clodifen soluție injectabilă este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 *Contraindicații*).

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 Clodifen soluție injectabilă la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții*).

## Mod de administrare

### *Injectare intramusculară*

Trebuie respectate următoarele instrucțiuni pentru injectarea intramusculară pentru a evita afectarea unui nerv sau altui țesut la locul injectării (care poate rezulta în slăbiciune musculară, paralizie musculară sau hipoestezie).

Doza uzuală este o fiolă 75 mg zilnic, administrată prin injectare adâncă intragluteală în cadranul superior extern, utilizând tehnica aseptică. În cazurile severe (de exemplu colică), doza zilnică se poate crește, în mod excepțional, la 2 fiole a 75 mg, administrate la interval de câteva ore (câte o fiolă în fiecare fesă). Alternativ, o fiolă 75 mg poate fi asociată cu alte forme farmaceutice ale Clodifen (de exemplu comprimate, supozitoare) până la o doză zilnică maximă 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 până la 100 mg în aceeași zi. Doza totală nu trebuie să depășească 175 mg în prima zi.

### *Perfuzare intravenoasă*

Clodifen soluție injectabilă nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă *in bolus*.

Imediat înainte de a începe perfuzia intravenoasă, Clodifen soluție injectabilă trebuie diluat cu soluție clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% tamponată cu bicarbonat de sodiu conform instrucțiunilor de la pct. 6.6 (Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa).

Se recomandă 2 regimuri alternative de dozare pentru Clodifen soluție injectabilă.

Pentru *tratamentul* durerii postoperatorii moderate până la severe, trebuie administrat 75 mg în perfuzie continuă, timp de 30 minute până la 2 ore. Dacă este necesar, tratamentul poate fi repetat după câteva ore, dar doza nu trebuie să depășească 150 mg în orice perioadă de 24 ore.

Pentru *profilaxia* durerii postoperatorii, trebuie administrată, după intervenția chirurgicală, o doză de 25 până la 50 mg în perfuzie pe parcursul a 15 minute până la 1 oră, urmată de o perfuzie continuă de aproximativ 5 mg pe oră, până la o doză maximă zilnică de 150 mg.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută 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 *Atenționări și precauții* și 4.8 *Reacții adverse*).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6 *Fertilitatea, sarcina și alăptarea*).
- Insuficiență hepatică.
- Insuficiență renală (RFG <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Insuficiență cardiacă severă (vezi pct. 4.4. *Atenționări și precauții*).
- Analog altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), Clodifen soluție injectabilă 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 *Atenționări și precauții* și pct. 4.8 *Reacții adverse*).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Efecte gastrointestinale

În cazul administrării tuturor AINS, inclusiv diclofenac, s-au raportat hemoragiile gastrointestinale, ulcerații sau perforații, care pot fi letale și pot apărea în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de afecțiuni gastrointestinale grave. În general, acestea au consecințe mult mai severe la vârstnici. Dacă apare hemoragia gastrointestinală sau ulcerația la pacienții cărora li se administrează Clodifen soluție injectabilă, tratamentul trebuie întrerupt.

Analog tuturor AINS, inclusiv diclofenac, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii Clodifen soluție injectabilă la pacienții ce prezintă simptome ce indică o afecțiune gastrointestinală (GI) sau cu antecedente ambigue privind ulcerații, hemoragiile sau perforații 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 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 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 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 gastro-intestinală, 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 ulcerăției sau hemoragiei, precum corticosteroizii administrați sistemic, anticoagulante, antiagregante plachetare sau inhibitori specifici ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5 *Interacțiuni cu alte medicamente*).

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

#### Efecte cardiovasculare

Tratamentul cu AINS, inclusiv diclofenac, în special cu doze mari și timp îndelungat, poate fi asociat cu un risc ușor crescut de evenimente cardiovasculare trombotice serioase (inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral).

În general, tratamentul cu Clodifen soluție injectabilă 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 arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat sau fumat) trebuie tratați cu Clodifen soluție injectabilă numai după o evaluare atentă și numai la doze  $\leq 100$  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 eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Nevoia pacientului de atențuare 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.

#### Consecințe hematologice

În timpul tratamentului de lungă durată cu Clodifen, ca și în cazul altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

Ca și alte AINS, Clodifen 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.

Se recomandă precauție la administrarea Clodifen soluție injectabilă la pacienții cu astm bronșic, din cauza că simptomele pot exacerba.

### Efecte hepatobiliare

În cazul prescrierii Clodifen soluție injectabilă la pacienții cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece starea 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 Clodifen (de ex., Clodifen comprimate sau supozitoare), 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 Clodifen 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 Clodifen soluție injectabilă, deoarece se poate declanșa o criză.

### Efecte cutanate

Foarte rar, s-a raportat asocierea utilizării AINS, inclusiv Clodifen soluție injectabilă, cu reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.8 *Reacții adverse*). 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 Clodifen soluție injectabilă 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/anafilactoide, 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 *Contraindicații*). În aceste cazuri, în timpul tratamentului cu Clodifen soluție injectabilă, monitorizarea funcției renale este recomandată ca o măsură de precauție. În general, întreruperea tratamentului este urmată de revenirea la starea de dinaintea tratamentului.

### Pacienții vârstnici

Se recomandă precauție la persoanele vârstnice, determinată de afecțiunile asociate, îndeosebi, la pacienții vârstnici debilitați sau la cei subponderali.

#### Interacțiuni cu AINS

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Clodifen soluție injectabilă cu alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei 2, datorită potențialului pentru apariția reacțiilor adverse cumulate (vezi pct 4.5 *Interacțiuni cu alte medicamente*).

#### Mascarea semnelor infecțiilor

Ca și alte AINS, datorită proprietăților sale farmacodinamice, Clodifen soluție injectabilă poate masca semnele și simptomele unei infecții.

#### Informații despre unele componente ale Clodifen soluție injectabilă

Clodifen conține 40 mg / ml alcool benzilic. Nu trebuie administrat la copiii prematuri sau nou-născuți. Administrarea preparatului la sugari și copii cu vârsta de până la 3 ani, poate provoca reacții toxice și anafilactice.

Metabisulfitul sodic din compoziția soluției injectabile poate determina reacții izolate de hipersensibilitate și bronhospasm.

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

Următoarele interacțiuni includ pe cele observate la Clodifen comprimate filmate cu eliberare prelungită 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 *Atenționări și precauții*).

#### *Ciclosporina și tacrolimus*

Diclofenacul, ca și alte AINS, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei și tacrolimusului, 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 și tacrolimus.

#### *Medicamente cunoscute a cauza hiperkalemie*

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 (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții*).

#### *Antibacteriene chinolonice*

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

#### Reacții anticipate care trebuie luate în considerare

##### *Alte AINS și corticosteroizi*

Administrarea concomitentă a diclofenacului cu alte AINS cu administrare sistemică sau corticosteroizi poate crește frecvența reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții*).

##### *Anticoagulante și antiagregante plachetare*

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

##### *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 plasmatică a glucozei, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

De asemenea, au existat raportări izolate de acidoză metabolică atunci când diclofenacul a fost administrat concomitent cu metformina, în special la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă.

##### *Fenitoină*

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

##### *Metotrexat*

În cazul în care AINS, inclusiv diclofenac, sunt administrate cu mai puțin de 24 ore înainte sau după tratamentul cu metotrexat, se recomandă prudență, deoarece pot să crească concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și toxicitatea acestuia.

#### *Inductori ai CYP2C9*

Se recomandă prudență atunci când se administrează diclofenac cu inductori ai CYP2C9 (inclusiv rifampicină), care poate rezulta într-o reducere considerabilă a concentrației plasmatice și a expunerii la diclofenac.

## **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.

Prin urmare, Clodifen soluție injectabilă nu trebuie utilizat în timpul primelor două trimestre de sarcină, decât dacă beneficiile scontate pentru mamă depășesc riscurile pentru făt. Ca și în cazul altor AINS, utilizarea diclofenacului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată, datorită posibilității de atonie uterină, insuficiență renală fetală cu oligohidramnios ulterior și/sau închiderea prematură a ductului arterial (vezi pct. 4.3 *Contraindicații* și 5.3 *Date preclinice de siguranță*).

#### *Alăptarea*

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

#### *Fertilitatea*

Analog altor AINS, utilizarea Clodifen soluție injectabilă poate scădea fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor ce încearcă să rămână gravide. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării Clodifen soluție injectabilă la femeile cu dificultăți în a rămâne gravide 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, amețeală, vertij, somnolență sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central în timpul utilizării Clodifen soluție injectabilă, 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 ( $\geq 1/100$ , <1/10); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , <1/100); rare ( $\geq 1/10000$ , <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 Clodifen soluție injectabilă și/sau alte forme farmaceutice ale diclofenacului, atât pentru utilizare pe termen scurt cât și pentru utilizare de lungă durată.

**Tabel 1 Reacții adverse**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte rare:	Abcese la locul de injectare
<b>Tulburări hematologice și limfaticice</b>	
Foarte rare:	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză.
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoide (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare:	Angioedem (incluzând edemul feței).
<b>Tulburări psihice</b>	
Foarte rare:	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice.
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente:	Cefalee, amețeală.
Rare:	Somnolență.
Foarte rare:	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, disgeuzie, accident cerebrovascular.
<b>Tulburări oculare</b>	
Foarte rare:	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente:	Vertij.
Foarte rare:	Tinitus, hipoacuzie.
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente*:	Infarct miocardic, insuficiență cardiacă, palpitații, durere precordială.
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte rare:	Hipertensiune arterială, vasculită.
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Rare:	Astm (incluzând dispnee).
Foarte rare:	Pneumonie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
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.
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente:	Transaminaze crescute.
Rare:	Hepatită, icter, boală hepatică.

Foarte rare:	Hepatitis fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică.
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
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 Henoch-Schonlein, purpură, prurit.
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Foarte rare:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită tubulointerstițială, necroză renală papilară.
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente:	Reacții la locul de injectare, durere la locul de injectare, indurație
Rare:	Edem, necroză la locul de injectare.

\* 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 de diclofenac, mai ales la o doză mare (150 mg zilnic) și în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții*).

##### *Tulburări de vedere*

Tulburări de vedere, cum ar fi tulburări vizuale, vedere încețoșată sau diplopie par a fi efecte de clasă ale AINS și sunt, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Un mecanism probabil pentru tulburările vizuale este inhibarea sintezei de prostaglandine și a altor compuși înrudiți care alterează reglarea fluxului sanguin retinian, rezultând în potențiale modificări de vedere. Dacă apar astfel de simptome în timpul tratamentului cu diclofenac, poate fi luat în considerare un examen oftalmologic, pentru a exclude alte cauze.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite de a continua monitorizarea raportului dintre beneficiul și riscul medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze oricare reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe web-site-ul AMDM: <http://www.amed.md/> sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **4.9. Supradozaj**

##### Simptome

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

##### Măsuri terapeutice

Tratamentul unei intoxicații acute cu AINS, inclusiv diclofenac, constă în special în acțiuni de susținere și tratament simptomatic. În cazul apariției complicațiilor, cum sunt hipotensiune arterială,

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite. Codul ATC: M01A B05.

#### Mecanism de acțiune

Clodifen conține diclofenac sodic, o substanță nesteroidiană cu proprietăți puternice antireumatice, antiinflamatorii, analgezice și antipiretice. 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.

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

#### Acțiuni farmacodinamice

În bolile reumatice, proprietățile antiinflamatorii și analgezice ale Clodifen 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.

În cazul inflamațiilor, de exemplu a celor post-traumatice sau post-operatorii, acesta ameliorează rapid atât durerea spontană, cât și durerea la mobilizare și reduce edemul inflamator și lezional.

De asemenea, s-a demonstrat că Clodifen 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 Clodifen are de asemenea un efect benefic în crizele de migrenă.

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

Clodifen, 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 plasmatiche maxime medii de aproximativ 2,5 micrograme/ml (8 micromol/l) se ating după aproximativ 20 minute.

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

Diclofenacul a fost detectat în concentrații scăzute (100 ng/ml) în laptele matern al unei mame care alăpta. Cantitatea estimată de către un sugar este echivalentă a 0,03 mg/kg/doza zilnică.

#### 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 conjugați 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  $263 \pm 56$  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 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 fecale.

#### Linearitate/non-linearitate

Cantitatea absorbită este direct proporțională cu mărimea dozei.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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 perfuzie 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.

##### *Insuficiență renală*

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 mai mic de 10 ml/min, concentrațiile plasmatice la echilibru calculate ale hidroximetaboliților sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși.

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

##### *Insuficiență hepatică*

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

#### Studii clinice

Clodifen este un produs bine stabilit.

### **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 *in utero* sunt consecințe farmacologice ale acestei clase de inhibitori ai sintezei prostaglandinei (vezi pct.4.3 *Contraindicații* și 4.6 *Fertilitatea, sarcina și alăptarea*).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Propilenglicol

Metabisulfid de sodiu

Alcool benzilic

Manitol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru injecții.

### **6.2 Incompatibilități**

Ca regulă, Clodifen, soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu alte soluții injectabile.

Soluțiile perfuzabile de clorura de sodiu 0,9% sau glucoză 5% fără bicarbonat de sodiu ca aditiv, prezintă un risc de suprasaturatie, care e posibil să ducă la formarea de cristale sau de precipitate.

Nu trebuie utilizate alte soluții perfuzabile decât cele recomandate.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Soluție injectabilă în fiole din sticlă brună câte 3 ml.

Câte 5 fiole în distanțiere din termoplastice însoțite de prospectul pentru pacient plasate în cutie de carton.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

### **Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa**

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

Clodifen soluție injectabilă poate fi administrat fie intramuscular, prin injecție intragluteală adâncă în cadrantul superior extern, fie intravenos, prin perfuzie lentă, după diluție conform instrucțiunilor de mai jos. Fiecare fiolă este numai pentru utilizare unică. Soluția trebuie utilizată imediat după deschidere. Orice conținut neutilizat trebuie aruncat.

În funcție de durata dorită a perfuziei (vezi pct 4.2.) se amestecă 100-500 ml ser fiziologic (soluție de clorură de sodiu 0,9%) sau soluție de glucoză 5%, cu o fiolă de Clodifen. Ambele soluții trebuie tamponate cu soluție injectabilă de bicarbonat de sodiu ( 0,5 ml din 8,4% sau 1 ml din 4,2% sau

volumul corespunzător dintr-o concentrație diferită) luate dintr-un recipient deschis. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi. Dacă se observă cristale sau precipitate, soluția perfuzabilă nu trebuie utilizată.

**7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

WORLD MEDICINE LIMITED, MAREA BRITANIE

Ground Floor, Gadd House Arcadia Avenue, Finchley, London N3 2JU

**8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

23925

**9. DATA AUTORIZĂRII**

31.10.2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2017

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