



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284

155 62 Χολαργός

Δ/νση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Πληροφορίες: Π. ΒΛΑΧΟΣ

Τηλέφωνο: 6545525-7

Αθήνα, 24-4-98

Αριθμός Πρωτ.: 13170

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό DICLOFENAC SODIUM ή DICLOFENAC σε όλες τις μορφές πλην εκείνων για τοπική εξωτερική δερματική χρήση

Έχοντες υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ.8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ. 366/18-9-1997

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό DICLOFENAC SODIUM ή DICLOFENAC (σε όλες τις μορφές πλην εκείνων για τοπική εξωτερική δερματική χρήση) ορίζεται ως εξής:

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ :**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά :**
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ :**
4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :**

(Όλες οι μορφές πλην των μορφών για τοπική εξωτερική δερματική χρήση)

4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις

- Χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες (ρευματοειδής αρθρίτις, αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτις, ψωριασική αρθρίτις κλπ)
- Εκφυλιστικές αρθροπάθειες των περιφερικών αρθρώσεων και σπονδυλικής στήλης
- Αρθρίτιδες εξ εναποθέσεως κρυστάλλων (ουρικού μονονατρίου, πυροφωσφορικού ασβεστίου, φωσφορικού ασβεστίου, οξαλικού ασβεστίου)
- Επώδυνα εξωαρθρικά μυοσκελετικά σύνδρομα (περιαρθρίτις, τενοντίτις,

- τραυματικές κακώσεις)
- Πρωτοπαθής δυσμηνόρροια
- Κολικός ουρητήτων

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία εξατομικεύεται και εξαρτάται από την πάθηση, την κατάσταση και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης δόση έναρξης της θεραπείας είναι 75 έως 150mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις. Η χρόνια χορήγηση συντηρήσεως είναι 50 έως 100mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις και η διάρκεια της καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό κατά την ανταπόκριση του ασθενούς. Για την αντιμετώπιση οξείων καταστάσεων, που απαιτούν βραχυχρόνια θεραπεία προτιμούνται φαρμακοτεχνικές μορφές ταχείας απορρόφησης. Για τον κολικό του ουρητήρα συνιστάται η χρήση των ενεσίμων μορφών σε δόσεις έως 150mg. Η διάρκεια χρήσεως των ενέσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2 ημέρες.

Στους ηλικιωμένους, τους νεφροπαθείς, τους καρδιοπαθείς και τους ηπατοπαθείς συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τις μικρότερες δόσεις και η συνέχιση με την μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Δεν συνιστάται η χρήση της σε παιδιά

4.3. Αντενδείξεις

- ⇒ Σε ασθενείς με ενεργό έλκος ή ιστορικό έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, άλλες οργανικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, ιστορικό αιμορραγιών.
- ⇒ Σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας προς την δικλοφενάκη ή τα έκδοχα των φαρμακοτεχνικών μορφών ή υπερευαισθησίας προς το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ.
- ⇒ Σε ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ.
- ⇒ Σε ασθενείς με ηπατική πορφυρία
- ⇒ Στην εγκυμοσύνη, την γαλουχία και σε παιδιά κάτω των 14 χρόνων.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση :

Η δικλοφενάκη είναι ένα δυναμικό επικίνδυνο φάρμακο και η χορήγησή της απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυνατόν να εμφανισθούν αιφνιδίως και να είναι σοβαρές, γι' αυτό πρέπει να ενημερώνεται κατάλληλα ο ασθενής.

Η λήψη της δικλοφενάκης μπορεί να προκαλέσει έλκος, αιμορραγία και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η εμφάνιση συμπτωμάτων ενδεικτικών των καταστάσεων αυτών επιβάλλει την διακοπή της λήψεως και την άμεση αντιμετώπιση. Όλοι οι ασθενείς είναι εξ ίσου εκτεθειμένοι στον κίνδυνο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά η πιθανότητα εμφανίσεώς τους είναι μεγαλύτερη σ' αυτούς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ή για μακρό χρονικό διάστημα και στους ηλικιωμένους, στους οποίους μάλιστα οι συνέπειες είναι βαρύτερες.

Η λήψη της δικλοφενάκης μπορεί να συνοδευτεί από αύξηση των τιμών μιας ή και περισσότερων δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας. Οι αυξήσεις αυτές μπορεί να είναι παροδικές, να παραμένουν σταθερές ή να επιταθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η αύξηση αφορά πιο συχνά την πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής αντίδρασης με ίκτερο και κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.

Οι προσταγλανδίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της αιματικής ροής των νεφρών σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών. Η αναστολή της σύνθεσης τους από την δικλοφενάκη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λήψη διουρητικών, παθήσεις των νεφρικών αγγείων και τους ηλικιωμένους.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκτεινόμενες από κνίδωση και αγγειοοίδημα μέχρι θανατηφόρο αναφυλαξία. Η εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων απαιτεί την άμεση αντιμετώπιση και διακοπή της λήψεως.

Η δικλοφενάκη μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων μιας λοίμωξης.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ηλικιωμένους και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό το φάρμακο μπορεί να χορηγείται μετά το φαγητό ή σε συνδυασμό με αντιόξινα, H₂ αναστολείς, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, σουκραλφάτη ή ανάλογα προσταγλανδινών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν την δικλοφενάκη χρονίως πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά. Επιβάλλεται η ανά τακτά χρονικά διαστήματα παρακολούθηση της γενικής αίματος, των τρανσαμινασών, της ουρίας, της κρεατινίνης, των ηλεκτρολυτών και της γενικής

ούρων.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης :

Η δικλοφενάκη αναστέλλει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η σύγχρονη χορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά επιβάλλει την συχνή παρακολούθηση της πήκτικότητας του αίματος και την ανάλογη προσαρμογή της δόσεως των αντιπηκτικών.

Μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης, της διγοξίνης και της κυκλοσπορίνης. Αυξάνει τα επίπεδα και το ενδεχόμενο τοξικής δράσεως του λιθίου.

Μπορεί να επηρεάσει την δράση της ινσουλίνης και των από του στόματος αντιδιαβητικών και η σύγχρονη χορήγησή τους επιβάλλει την στενότερη παρακολούθηση της γλυκαιμίας του ασθενούς.

Εμποδίζει την δράση των διουρητικών και η σύγχρονη χορήγηση αυξάνει τον κίνδυνο της νεφροτοξικότητας. Η σύγχρονη λήψη με καλιοπροστατευτικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την υπερκαλιαιμία. Ομοίως η σύγχρονη χορήγηση με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνει τον κίνδυνο της νεφροτοξικότητας και της υπερκαλιαιμίας. Μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των β-αναστολέων και των αναστολέων του μετραπρεπτικού ενζύμου. Με τις κινολόνες μπορεί να προκαλέσει σπασμούς. Η σύγχρονη χορήγηση με κορτικοειδή αυξάνει τον κίνδυνο εξελκώσεων και αιμορραγιών του γαστρεντερικού σωλήνα.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ εκτοπίζει την δικλοφενάκη από τις θέσεις δέσμευσής της και αντενδείκνυται η σύγχρονη λήψη τους, όπως και η σύγχρονη λήψη άλλων ΜΣΑΦ, γιατί αυξάνει ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης δικλοφενάκης. Η μισοπροστόλη χορηγούμενη σε μεγάλες δόσεις, πιθανόν να μειώνει την AUC της δικλοφενάκης και να αυξάνει την συχνότητα και την βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

4.6. Κύηση και γαλουχία :

Κύηση

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει τερατογόνους επιδράσεις της δικλοφενάκης παρά το ότι δρα τοξικά επί των εμβρύων. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει εμπειρία. Χορηγούμενη κατά το 3ο τρίμηνο της κύσεως μπορεί, όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ να προκαλέσει την σύγκλιση του αορτικού πόρου. Μπορεί να αναστείλει τις ωδίνες του τοκετού. Η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη αντενδείκνυται.

Γαλουχία :

Η δικλοφενάκη περνά στο μητρικό γάλα και η χρήση της αντενδείκνυται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων :

Επειδή μπορεί να προκαλέσει ίλιγγο, ζάλη και άλλες διαταραχές από το ΚΝΣ, καθώς και διαταραχές της οράσεως χρειάζεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων και άτομα που εμφανίζουν αυτές τις επιδράσεις δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες :

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Έχουν αναφερθεί :

Από το γαστρεντερικό : Διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, έλκος, αιμορραγία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Σπανιότερα αφθώδης στοματίτις, οισοφαγίτις, ξηρότης βλεννογόνων, ηπατίτις, ηπατική νέκρωση, παγκρεατίτις, κολίτις, ορθίτις-προκτίτις από την χρήση υποθέτων.

Από το νευρικό : Ζάλη και ίλιγγος. Σπανιότερα αϋπνία, κατάθλιψη, διπλωπία, άγχος, ευερεθιστότης, άσηπτη μηνιγγίτις και σπανίως παραισθήσεις, διαταραχές της μνήμης, νυκτερινοί εφιάλτες, τρόμος, μυϊκή ασυνέργεια, σπασμοί, αποπροσανατολισμός, ψυχωσικές αντιδράσεις.

Από το δέρμα : Εξάνθημα και κνησμός. Σπανιότερα αλωπεκία, κνίδωση, έκζεμα, ερυθρίαση προσώπου, δερματίτις, φλυκταινες, αλλεργική πορφύρα, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, νεκρωτική επιδερμόλυση και σπανίως επίδρωση και απολεπιστική δερματίτις. Η τοπική χρήση μπορεί επί πλέον να προκαλέσει φωτοευαισθησία.

Από το καρδιαγγειακό : Σπανίως υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, έμφραγμα μυοκαρδίου.

Από το αίμα : Σπανίως πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, λευκοπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, πορφύρα.

Από τα αισθητήρια όργανα : και σπανίως θάμβος οράσεως, διαταραχές γεύσεως, αναστρέψιμη κώφωση, σκοτώματα.

Από το ουροποιογεννητικό : Σπανίως νεφρωσικό σύνδρομο, πρωτεϊνουρία, ολιγουρία, διάμεση νεφρίτις, νέκρωση νεφρικών θηλών, αζωθαιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, νυκτουρία, αιματοουρία, ανικανότητα, αιμορραγία εκ του κόλπου.

Από το αναπνευστικό : Σπανίως επίσταξη, άσθμα, οίδημα φάρυγγος ή λάρυγγος, δύσπνοια, υπέρπνοια.

Γενικός εκ του σώματος : Κοιλιακά άλγη ή κολικοί, κεφαλαλγία, κατακράτηση υγρών, διάταση κοιλιάς και σπανιότερα κακουχία, οίδημα γλώσσης και χειλέων, φωτοευαισθησία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αναφυλαξία, θωρακαλγία.

4.9. Υπεροδοσολογία :

Δεν υπάρχει ειδική κλινική εικόνα οφειλόμενη σε υπερβολική λήψη δικλοφενάκης. Έχουν αναφερθεί, εμετοί, υπνηλία, ζάλη, απώλεια συνειδήσεως, αυξημένη ενδοκράνια πίεση και πνευμονία εξ εισροφίσεως που οδήγησαν σε θάνατο.

Η αντιμετώπιση της υπερβολικής λήψης γίνεται με πρόκληση εμετού ή πλύσεις στομάχου και εν συνεχεία χορήγηση ενεργού άνθρακα. Η προκλητή διούρηση πιθανόν να συμβάλλει στην μείωση των επιπέδων της δικλοφενάκης στο πλάσμα. Η αιμοδιύλιση και η αιμοδιήθηση δεν βοηθούν θεραπευτικώς. Γίνεται αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η δικλοφενάκη είναι ΜΣΑΦ, παράγωγο του φαινυλοξικού οξέος. Έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιπυρετικές και αναλγητικές ιδιότητες. Ο ακριβής τρόπος δράσης της δεν είναι γνωστός. Θεωρείται ότι η ικανότητά της να αναστέλλει την σύνθεση των προσταγλανδινών συμμετέχει στην ανάπτυξη της δράσης της.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δικλοφενάκη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται πλήρως. Η ταχύτητα απορροφίσεως εξαρτάται από την φαρμακοτεχνική μορφή. Η τροφή επηρεάζει την ταχύτητα απορροφίσεως, όχι όμως και την συνολική ποσότητα που απορροφάται. Υφίσταται το φαινόμενο της πρώτης διόδου δια του ήπατος και η βιοδιαθεσιμότητα της είναι περίπου 50%.

Χορηγούμενη παρεντερικά παρακάμπτεται το φαινόμενο της πρώτης διόδου δια του ήπατος. Βιομετατρέπεται στο ήπαρ από ένα ισόενζυμο του κυτοχρώματος P450 της οικογένειας του CYP2c προς 4-υδροξυδικλοφενάκη, που είναι ο κύριος μεταβολίτης και σε άλλες υδροξυλιωμένες μορφές. Μετά από γλυκουρονιδίαση και σουλφονιδίαση οι μεταβολίτες αποβάλλονται κατά 65% με τα ούρα και κατά 35% με την χολή.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται, ανάλογα με την φαρμακοτεχνική μορφή, εντός μιας έως τεσσάρων ωρών. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό άνω του 99,5%, ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,17lt/kg, η κάθαρση 3,5-5,0ml/min.kg και η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα 0,9-3 ώρες.

Οι συγκεντρώσεις της στο αρθρικό υγρό αρχικώς είναι ανάλογες των μέγιστων συγκεντρώσεων του πλάσματος, εν συνεχεία όμως εξακολουθούν να αυξάνονται ενώ στο πλάσμα μειώνονται.

Η ηπατική ανεπάρκεια επηρεάζει τον μεταβολισμό και τα επίπεδα της αναλλοίωτης δικλοφενάκης στο πλάσμα. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει ουσιαστικά τα επίπεδα της αναλλοίωτης δικλοφενάκης, ενώ αυξάνονται, λόγω μειωμένης κάθαρσης τα επίπεδα των μεταβολιτών της, οι οποίοι όμως θεωρούνται ότι είναι ανενεργείς.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία) :

Τοξικότητα

Μελέτες οξείας τοξικότητας έδειξαν ότι η LD50 κυμαίνεται ευρέως στα διάφορα είδη ζώων, με πιο ανθεκτικά τα πρωτεύοντα και πιο ευαίσθητα τα τρωκτικά.

Καρκινογόνος δράση

Μακροχρόνια πειράματα σε διάφορα είδη ζώων με ποικίλες δόσεις δεν απέδειξαν την ύπαρξη ιδιαίτερης καρκινογόνου ιδιότητας.

Μεταλλαξιογόνος δράση

Δοκιμασίες σε ευκαρυωτικά κύτταρα θηλαστικών και σε μικρόβια δεν απέδειξαν την ύπαρξη μεταλλαξιογόνου ιδιότητας.

Τερατογόνος δράση

Δοκιμασίες σε διάφορα είδη ζώων δεν απέδειξαν την ύπαρξη τερατογόνου ιδιότητας.

Γονοτοξικότητα

Δοκιμασίες σε διάφορα είδη πειραματοζώων έδειξαν ότι η χορήγηση της δικλοφενάκης σε δόσεις τοξικές για την μητέρα προκαλούσε δυστοκία, παράταση της εγκυμοσύνης, μείωση του βάρους και της ανάπτυξης των εμβρύων καθώς και του ποσοστού επιβίωσης τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

6.1. Κατάλογος εκδόχων :

6.2. Ασυμβατότητες

6.3. Διάρκεια ζωής

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη :

6.6. Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού :

6.7. Κάτοχος Αδείας κυκλοφορίας :

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Diclofen