

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)

F E N O C L O F (Diclofenac Sodium)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ FENOCLOF

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε κάψουλα περιέχει κοκκία εντεροδιαλυτά 25 mg και κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης 50 mg Diclofenac sodium

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης {C. R. CAPS 75 MG} με εντεροδιαλυτά κοκκία καθώς και κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης {E.C.GRA + CON. R. CAPS/25+50 MG}.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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.
- ◆ Κρίσεις ημικρανίας
- ◆ Κολικός ουρητήρων
- ◆ Μετεγχειρητικός πόνος (ενδοноσοκομειακή χορήγηση)

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία είναι 1 κάψουλα F E N O C L O F ελεγχόμενης αποδέσμευσης ημερησίως.

Αν κριθεί απαραίτητο η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί σε μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα

Η δοσολογία εξατομικεύεται και εξαρτάται από την πάθηση, την κατάσταση και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης δόση έναρξης της θεραπείας είναι 75mg έως 150 mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις.

Η χρόνια χορήγηση συντηρήσεως είναι 50 έως 100 mg 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 προτιμώνται φαρμακοτεχνικές μορφές ταχείας απορρόφησης.

Για την αντιμετώπιση των κρίσεων ημικρανίας χορηγούνται υπόθετα με δόση 100 mg με τα πρώτα σημεία μιας επερχόμενης κρίσης. Επιπρόσθετα μπορούν να δοθούν άλλα 50 mg την ίδια μέρα αν χρειασθεί. Να μην γίνεται υπέρβαση της μέγιστης συνολικής ημερήσιας δόσης των 150

mg .

Για σοβαρές κρίσεις ημικρανίας χορηγείται η ενέσιμη μορφή ενδομυϊκά με αρχική χορήγηση 75 mg χορηγούμενα το συντομότερο δυνατό, ακολουθούμενα από υπόθετα την ίδια μέρα αν χρειασθεί. Να μην γίνεται υπέρβαση της μέγιστης συνολικής ημερήσιας δόσης των 150 mg.

Για τον κολικό του ουρητήρα συνιστάται η χρήση των ενέσιμων μορφών ενδομυϊκά σε δόσεις έως 150mg. Η διάρκεια χρήσεως των ενέσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2 ημέρες.

Ειδικά για το μετεγχειρητικό πόνο χορηγείται η ενέσιμη μορφή με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση σε δόση 75 mg (αραιωμένη σύμφωνα με τις οδηγίες που ακολουθούν) σε διάρκεια 1-2 ωρών μόνο ενδονοσοκομειακά. Να μην γίνεται υπέρβαση της μέγιστης συνολικής ημερήσιας δόσης των 150 mg και της μέγιστης διάρκειας χορήγησης των 2 ημερών. Σε αυτή την περίπτωση δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια δια μιας ένεση (bolus injection).

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.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν, χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. (βλέπε Λήμμα 4.4)

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 πορφύρα.
- Στην εγκυμοσύνη, την γαλουχία και σε παιδιά κάτω των 14 ετών.
- Σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Η δικλοφενάκη είναι ένα δυνητικώς επικίνδυνο φάρμακο και η χορήγηση 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. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε Λήμμα 4.2, και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό).

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 εξίσου εκτεθειμένοι στον κίνδυνο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά η πιθανότητα εμφάνισεως 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 παραμείνουν σταθερές ή να επιταθούν κατά τη 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.

Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις.

Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και /ή με ελαφρά έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η χρήση δικλοφενάκης ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (150 mg) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο).

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, και / ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με δικλοφενάκη μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος. Παρόμοια θεώρηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη πιο μακρόχρονης θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιοαγγειακής νόσου (π.χ υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Για να μειωθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, το φάρμακο μπορεί να χορηγείται μετά το φαγητό ή σε συνδυασμό με αντιόξινα, Η₂ αναστολείς, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, σουκραλφάτη ή ανάλογα προσταγλανδινών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν την δικλοφενάκη χρονίως πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, τόσο κλινικώς όσο και εργαστηριακώς. 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 πηκτικότητας 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 τη 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 μετατρεπτικού 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 δέσμευσης 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. Χορήγηση κατά τη κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει τερατογόνους επιδράσεις της δικλοφενάκης παρά το ότι δρα τοξικώς επί των εμβρύων. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει εμπειρία. Χορηγούμενη κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης 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 αντιδράσεις 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 - πρωκτίτις από την χρήση υπόθετων.
- **Από το νευρικό :** Ζάλη και ίλιγγος. Σπανιότερα αϋπνία, κατάθλιψη, διπλωπία, άγχος, ευερεθιστότης, άσηπτη μηνιγγίτις και σπανίως παραισθήσεις, διαταραχές της μνήμης, νυκτερινοί επιπέδες, τρόμος, μυϊκή ασυνέργεια, σπασμοί, αποπροσανατολισμός, ψυχωσικές αντιδράσεις.
- **Από το δέρμα :** Εξάνθημα και κνησμός. Σπανιότερα αλωπεκία, κνίδωση, έκζεμα, ερυθρίαση προσώπου, δερματίτις, φλύκταινες, αλλεργική πορφύρα, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, νεκρωτική επιδερμόλυση και σπανίως εφίδρωση και απολεπιστική δερματίτις. Η τοπική χρήση μπορεί επιπλέον να προκαλέσει φωτοευαισθησία.
- **Από το καρδιαγγειακό :** Σπανίως υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, έμφραγμα μυοκαρδίου. Οίδημα, υπέρταση, και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της δικλοφενάκης ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (150 mg ημερησίως) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να συσχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο- βλέπε Λήμμα 4.4).
- **Από το αίμα :** Σπανίως πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, λευκοπενία, θρομβοπενία,

- αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, πορφύρα.
- **Από τα αισθητήρια όργανα :** Σπανίως θάμβος οράσεως, διαταραχές γεύσεως, αναστρέψιμη κώφωση, σκοτώματα.
 - **Από το ουροποιογεννητικό :** Σπανίως νεφρωσικό σύνδρομο, πρωτεϊνουρία, ολιγουρία, διάμεση νεφρίτιδα, νέκρωση νεφρικών θηλών, αζωθαιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, νυκτουρία, αιματοουρία, ανικανότητας, αιμορραγία εκ του κόλπου.
 - **Από το αναπνευστικό :** Σπανίως επίσταξη, άσθμα, οίδημα φάρυγγος ή λάρυγγος, δύσπνοια, υπέρπνοια.
 - **Γενικώς εκ του σώματος :** Κοιλιακά άλγη ή κολικοί, κεφαλαλγία, κατακράτηση υγρών, διάταση κοιλίας και σπανιότερα κακουχία, οίδημα γλώσσας και χειλέων, φωτοευαισθησία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αναφυλαξία, θωρακαλγία.

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική κλινική εικόνα οφειλόμενη σε υπερβολική λήψη δικλοφενάκης. Έχουν αναφερθεί, εμετοί, υπνηλία, ζάλη, απώλεια συνειδήσεως, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και πνευμονία εξ εισροφήσεως 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 αιμοδιύλυση 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 ικανότητα της να αναστέλλει την σύνθεση των προσταγλανδινών συμμετέχει στην ανάπτυξη της δράσης της.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες :

A. Γενικά χαρακτηριστικά

Μετά από του στόματος χορήγηση, η Δικλοφενάκη απορροφάται ολοκληρωτικά, περιφερικά του στομάχου. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 1 ώρα μετά τη λήψη από του στόματος του Fenoclof σε νηστικά άτομα.

Η από του στόματος χορήγηση Δικλοφενάκης υπόκειται σε ένα έντονο φαινόμενο πρώτης διάβασης. Μόνο το 35 έως 70 % της δραστικής ουσίας που απορροφάται καταλήγει στη μεταηπατική κυκλοφορία αμετάβλητη. Το 30% περίπου της δραστικής μεταβολίζεται και αποβάλλεται με τα κόπρανα.

Το 70% περίπου αποβάλλεται από τα νεφρά, υπό τη μορφή φαρμακολογικώς αδρανών μεταβολιτών μετά από ηπατική επεξεργασία (υδροξυλίωση και σύζευξη). Ο μέσος όρος αποβολής είναι περίπου 2 ώρες και σε μεγάλο βαθμό είναι ανεξάρτητος από την ηπατική και νεφρική λειτουργία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99%.

B. Ειδικά χαρακτηριστικά

Η δικλοφενάκη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται πλήρως. Η ταχύτητα απορροφήσεως εξαρτάται από την φαρμακοτεχνική μορφή. Η τροφή επηρεάζει την ταχύτητα απορροφήσεως όχι όμως και τη 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 ισοένζυμο 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 τη 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 ανενεργοί.

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

Τοξικότητα:

Οι 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 πειραματόζωων, έδειξαν ότι η χορήγηση της δικλοφενάκης σε δόσεις τοξικές για τη 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:

❖ **Εντεροδιαλυτά κοκκία:**

Cellulose microcrystalline, Polyvidone k-value 25, Silicon dioxide colloidal, Methacrylic acid copolymer type C, Propylene glycol, Talc.

❖ **Κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης:**

Cellulose microcrystalline, Polyvidone k-value 25, Silicon dioxide colloidal, Eudragit RS 100, Eudragit RL 100, Diethylcitrate, Talc.

❖ **Σύνθεση κενής κάψουλας:**

Κεφαλή:

Indigotine (indigo carmine) E 132 CI 73015, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Gelatine.

Σώμα:

Gelatine.

❖ **Σύνθεση μελάνης εκτύπωσης (OPACODE S-1-7305HV):**

Shellac, Soy Lecithin, Antifoam DC 1510, Titanium Dioxide E 171 CI 77891

6.2. Ασυμβατότητες:

Καμία γνωστή.

- 6.3. Διάρκεια ζωής:**
Η διάρκεια ζωής σε κλειστή συσκευασία είναι 4 χρόνια.
- 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**
Το FENOCLOF πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 25 °C.
Να φυλάσσεται σε ξηρό περιβάλλον.
- 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**
30 κάψουλες σκληρής ζελατίνης μέσα σε blisters από PVC/PVDC θερμοσυγκολλημένα με αλουμινόφυλλο : **BT x 30 : 3 blister x 10.**
- 6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**
Οι κάψουλες θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με σημαντικές ποσότητες υγρών και δεν πρέπει να μασώνται.
Η λήψη του φαρμάκου μετά τα γεύματα μπορεί να προκαλέσει επιβράδυνση της δραστηρικής ουσίας και κατά συνέπεια επιβράδυνση της εμφάνισης της στην αιματική ροή.
Γι' αυτό τον λόγο η λήψη του FENOCLOF θα πρέπει να γίνεται πριν από τα γεύματα στις περιπτώσεις οξύ πόνου.
- 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**
ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε
Λεωφ. Μαραθώνος 106,
153 44 Γέρακας Αττικής
Τηλ. 210 60 48 560 - Fax: 210 66 13 013
- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**
70618/13-01-2010
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ Ή ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**
15-5-2008
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
01-06-2009