

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

RAPTEN DUO

75 mg, tableta sa modifikovanim oslobađanjem
diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RAPTEN DUO, 75 mg, tablete:

1 tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži:
diklofenak natrijum 75 mg.

RAPTEN DUO je dvoslojna tableta, koja sadrži ukupno 75 mg diklofenak natrijuma. Prvi, acidorezistentni sloj, sadrži 25 mg diklofenak natrijuma koji se oslobađa odmah po dospijevanju u tanko crijevo. Drugi sloj sadrži 50 mg diklofenak natrijuma koji pored produženog, takođe ima i odloženo oslobađanje.

Za pomoćne materije vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem.

Okrugle, bikonveksne dvoslojne tablete sa modifikovanim oslobađanjem. Jedan sloj je narandžaste boje, a drugi sloj je bijele do bjeličasto-žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

U terapiji:

- inflamatornih i degenerativnih oblika reumatizma: reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, osteoartritisa i spondilartritisa, psorijatične artropatije, sindroma bolne kičme, vanzglobnog reumatizma;
- akutnih poremećaja mišićno-skeletnog sistema kao što su periartritis (npr. "smrznuto rame"), tendinitis, tenosinovitis, burzitis;
- ostalih bolnih stanja koja su posljedica traume, uključujući frakture, bol u donjem dijelu leđa, uganuća, istegnuća, dislokacije, ortopedsku, stomatološku i drugu manju hiruršku intervenciju;
- posttraumatskog i postoperativnog bola, inflamacije ili oticanja, npr. nakon stomatološke ili ortopedske hirurške intervencije;
- bolnih i/ili inflamatornih stanja u ginekologiji, npr. primarna dismenoreja ili adneksitis i menoragija;
- akutnog gihta.

4.2. Doziranje i način primjene

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum korišćenjem najniže efikasne doze u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Tablete treba progutati cijele sa dovoljnom količinom tečnosti, poželjno uz obroke i ne smiju se dijeliti niti žvakati.

Odrasli

Uobičajena dnevna doza za odrasle je 75 mg (jedna tableta dnevno). Doza može da se poveća na 150 mg dnevno (dvije tablete) ukoliko je to potrebno. Prvu dozu treba uzeti ujutru prije doručka, a drugu, ukoliko je potrebno, 12 časova kasnije. Preporučena maksimalna dnevna doza iznosi 150 mg.

U slučajevima kada su simptomi najizraženiji tokom noći ili ujutru, poželjno je da se lijek RAPTEN DUO, 75 mg, tablete sa produženim oslobađanjem, uzimaju uveče.

Djeca i adolescenti

Zbog svoje jačine, RAPTEN DUO tablete sa produženim oslobađanjem nisu pogodne za upotrebu kod djece i adolescenata.

Starije osobe (pacijenti starosti ≥ 65 godina)

Iako farmakokinetika lijeka RAPTEN DUO nije promijenjena u klinički značajnom rasponu kod starijih pacijenata, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL) treba koristiti sa posebnim oprezom kod osjetljivih starijih pacijenata, kao i kod onih sa malom tjelesnom masom. Posebno se preporučuje korišćenje najniže efikasne doze kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4). Procjenu efikasnosti terapije treba vršiti u redovnim intervalima i prekinuti je ukoliko se ne uoči poboljšanje ili dođe do pojave intolerancije.

Oštećenje funkcije bubrega

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.3).

Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pa se stoga ne može dati specifična preporuka vezana za podešavanje doze.

Preporučuje se oprez pri primjeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odeljke 4.3. i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne može dati specifična preporuka vezana za podešavanje doze.

Preporučuje se oprez pri primjeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odeljke 4.3. i 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Aktivni gastrični ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija,
- Prethodna gastrointestinalna krvarenja ili perforacije usled primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dve ili više razdvojenih epizoda potvrđenih ulceracija ili krvarenja).
- Poslednji trimestar trudnoće (vidjeti odjeljak 4.6 Trudnoća i dojenje).
- Insuficijencija jetre
- Hronična bubrežna insuficijencija petog stadijuma (GFR <15mL/min./1,73m²)
- Potvrđena kongestivna srčana insuficijencija (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), RAPTEN DUO je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je nakon upotrebe acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL došlo do pojave astme, urtikarije ili akutnog rinitisa (t.j. NSAIL-indukovane reakcije unakrsne reaktivnosti) (vidjeti Odjeljak 4.4 i Odjeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najmanje efektivne doze tokom najkraćeg perioda potrebnog za postizanje kontrole simptoma (vidjeti odjeljak 4.2 Doziranje i način primjene i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike opisane ispod).

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu lijeka RAPTEN DUO sa drugim sistemskim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zato što ne postoje

dokazi koji govore u prilog sinergističkom djelovanju ovih lijekova i zbog potencijalnih aditivnih neželjenih dejstava.

Na osnovu medicinskih podataka savjetuje se oprez kod starije populacije, posebno kod osjetljivih starijih pacijenata, kao i kod onih sa malom tjelesnom masom.

Kao i drugi lijekovi iz grupe NSAIL, RAPTEN DUO, zbog svojih farmakodinamskih svojstava, može da zamaskira znakove i simptome infekcije.

Kao i kod upotebe drugih NSAIL, rijetko može doći do pojave alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije tokom primjene diklofenaka i bez ranijeg izlaganja lijeku. Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi koji se mogu javiti kod ovakvih reakcija mogu uključiti bol u grudima povezan sa alergijskim reakcijama na diklofenak.

RAPTEN DUO tablete sa produženim oslobađanjem sadrže laktozu i zato se ne preporučuju pacijentima sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom.

Upotreba diklofenak natrijuma može uticati na fertilitet žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje se podvrgavaju ispitivanjima steriliteta, treba razmotriti obustavu primjene diklofenak natrijuma.

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koje mogu biti fatalne, su prijavljene sa svim NSAIL, uključujući diklofenak i mogu da nastanu u bilo koje vrijeme tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnom pojavom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Mogu imati mnoge teže posljedice kod starijih osoba. Ukoliko za vrijeme primjene diklofenaka dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, treba obustaviti primjenu lijeka RAPTEN DUO.

Kao i sa ostalim NSAIL, uključujući diklofenak, neophodan je strog medicinski nadzor i poseban oprez pri propisivanju diklofenaka pacijentima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje ili kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o gastričnim ili intestinalnim ulceracijama, krvarenju ili perforaciji (vidjeti odjeljak 4.8 Neželjena dejstva). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doza NSAIL, uključujući diklofenak, kao i kod pacijenata kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ukoliko je bio praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije (vidjeti odjeljak 4.3 Kontraindikacije). Kod starijih osoba postoji povećan rizik od pojave neželjenih reakcija na NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koje mogu biti fatalne.

U cilju smanjenja rizika od gastrointestinalne toksičnosti kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ako je praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije, kao i kod starijih osoba, terapiju treba započeti i održavati najnižom efikasnom dozom.

Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata kod kojih je neophodna istovremena upotreba lijekova koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu u malim dozama ili lijekova koji mogu povećati rizik od gastrointestinalnih poremećaja treba razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (vidjeti odjeljak 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija).

Pacijente sa gastrointestinalnom toksičnosti u istoriji bolesti, naročito ukoliko su to starije osobe, treba savjetovati da prijave bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), posebno u ranoj fazi liječenja. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulantni lijekovi kao što je varfarin, antiagregacioni lijekovi kao što je aspirin ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) (vidjeti odjeljak 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija).

Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Crohn-ovom bolešću, jer može doći do pogoršanja ovih oboljenja (vidjeti odjeljak 4.8 Neželjena dejstva).

NSAIL, uključujući i diklofenak mogu biti povezani sa povećanim rizikom od curenja iz gastrointestinalne anastomoze. Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez prilikom upotrebe diklofenaka nakon gastrointestinalnih operacija.

Dejstva na jetru

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre kojima se propisuje RAPTEN DUO, jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i kod drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do porasta vrijednosti jednog ili više enzima jetre. Tokom produžene terapije lijekom RAPTEN DUO, redovno praćenje pokazatelja funkcije jetre preporučuje se kao mjera opreza. Ukoliko se neuobičajene vrijednosti enzima jetre održavaju ili rastu, ukoliko postoje klinički znaci ili simptomi oštećenja funkcije jetre ili nastaju druge reakcije (eozinofilija, osip), primjenu lijeka RAPTEN DUO treba prekinuti. Hepatitis se može javiti tokom upotrebe diklofenaka i bez prodromalnih simptoma.

Oprez je potreban kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom, s obzirom na to da upotreba lijeka RAPTEN DUO može indukovati napad.

Dejstva na bubrege

S obzirom da nakon primjene NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do retencije tečnosti i pojave edema, preporučuje se poseban oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca ili bubrega, hipertenzijom u historiji bolesti, starijih osoba, pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima ili lijekovima koji mogu značajno da utiču na funkciju bubrega i pacijenata sa značajnim smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti iz bilo kog uzroka, npr. prije ili poslije velikih hirurških zahvata (vidjeti odjeljak 4.3 Kontraindikacije). U ovakvim slučajevima se pri primjeni lijeka RAPTEN DUO, kao mjera prijedostrožnosti preporučuje praćenje bubrežne funkcije. Poremećaj bubrežne funkcije je najčešće reverzibilan nakon prekida upotrebe lijeka RAPTEN DUO.

Dejstva na kožu

Kao i kod upotrebe drugih NSAIL, uključujući RAPTEN DUO, veoma rijetko tokom primjene ovog lijeka može doći do pojave ozbiljnih, ponekad fatalnih promjena na koži, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti odjeljak 4.8 Neželjena dejstva). Izgleda da najveći rizik postoji na početku terapije, u većini slučajeva početak ovih reakcija je u toku prvog mjeseca terapije. Ukoliko dođe do pojave osipa na koži, lezija sluzokože ili drugih znakova preosjetljivosti, terapiju lekom RAPTEN DUO treba odmah prekinuti. Kao i kod upotebe drugih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, veoma rijetko tokom primjene diklofenaka može doći do pojave alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije, i bez ranijeg izlaganja lijeku.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Odgovarajuće praćenje i medicinsko savjetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) u historiji bolesti, jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u visokim dozama (150 mg na dan) i tokom dugotrajne terapije, može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara). Za smanjenje potencijalnog rizika od štetnog kardiovaskularnog događaja kod pacijenata koji uzimaju NSAIL, posebno kod onih sa faktorima kardiovaskularnog rizika, potrebno je koristiti najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1), i kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), terapiju diklofenakom treba započeti tek nakon pažljive procjene. S obzirom da se kardiovaskularni rizik može povećati sa povećanjem doze i trajanja terapije, diklofenak treba primjenjivati u najnižim efikasnim dozama i u najkraćem vremenskom periodu. Potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju, treba periodično ponovo procijeniti.

Pacijente bi trebalo upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih arteriotrombotičkih događaja (npr. bolovi u grudima, nedostatak daha, slabost, otežan govor), koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijente treba savjetovati da se odmah obrate ljekaru u slučaju takvog događaja.

Hematološka dejstva

Kao i sa drugim NSAIL, i kod produžene terapije lijekom RAPTEN DUO preporučuje se redovno praćenje krvne slike.

Kao i drugi NSAIL, RAPTEN DUO može privremeno da inhibira agregaciju trombocita. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze.

Astma u istoriji bolesti

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, otečenom nazalnom mukozom (npr. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (posebno kada su povezane sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), reakcije na NSAIL kao što su pogoršanja astme (takozvana intolerancija na analgetike/analgetička astma), Quinke edem ili urtikarija, su češći nego kod drugih pacijenata. Stoga se kod ovih pacijenata preporučuje poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje). Ovo se odnosi i na pacijente koji su alergični na druge supstance, npr. sa kožnim reakcijama, svrabom ili urtikarijom.

Dugotrajna terapija: Svim pacijentima na terapiji NSAIL treba preventivno pratiti, kao mjere predostrožnosti, npr. funkciju bubrega, funkciju jetre (može doći do povećanja vrijednosti enzima jetre) i krvnu sliku. Ovo je posebno značajno kod starijih pacijenata.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Navedene interakcije obuhvataju one koje su primijećene pri upotrebi lijeka RAPTEN DUO u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

Potentni inhibitori enzima CYP2C9: Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje istovremeno sa potentnim inhibitorima enzima CYP2C9 (kao što je vorikonazol), koji mogu da dovedu do značajnog porasta maksimalne koncentracije diklofenaka u plazmi i izloženosti ovom lijeku, zato što inhibitorno deluju na metabolizam diklofenaka.

Induktori enzima CYP2C9: Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje istovremeno sa induktorima enzima CYP2C9 (kao što je rifampicin), koji mogu da dovedu do značajnog smanjenja maksimalne koncentracije diklofenaka u plazmi i izloženosti ovom lijeku.

Litijum: Pri istovremenoj primjeni, diklofenak može da utiče na porast koncentracija litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje vrijednosti litijuma u serumu.

Digoksin: Pri istovremenoj primjeni, diklofenak može da utiče na porast koncentracija digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje vrijednosti digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lijekovi: Pri istovremenoj primjeni diklofenaka, kao i drugih NSAIL, sa diureticima i antihipertenzivnim lijekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može da se smanji njihovo antihipertenzivno dejstvo. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom njihove istovremene primjene i periodično praćenje krvnog pritiska, naročito kod starijih osoba. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani, pri čemu se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja i periodično nakon toga, naročito prilikom istovremene primjene sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti. (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Ciklosporin: Diklofenak, kao i drugi NSAIL, može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina usled dejstva na prostaglandine bubrega. Zbog toga se preporučuje primjena manjih doza diklofenaka pacijentima koji istovremeno primaju ciklosporin.

Lijekovi za koje se zna da izazivaju hiperkalijemiju: Istovremena primjena lijekova kao što su diuretici koji štede kalijum, ciklosporin, takrolimus ili trimetoprim može dovesti do porasta koncentracija kalijuma u serumu, zbog čega se preporučuje njegovo često kontrolisanje (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Hinolonski antibakterijski lijekovi: Kao posledica interakcije između hinolona i NSAIL prijavljeni su izolovani slučajevi konvulzije.

Očekivane interakcije koje treba razmotriti

Ostali NSAIL i kortikosteroidi: Istovremena primjena diklofenaka i drugih sistemskih NSAIL ili kortikosteroida može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Istovremena primjena sa aspirinom snižava koncentracije oba lijeka u plazmi, iako ne postoje klinički značajni podaci.

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita: Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni zbog povećanog rizika od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Iako klinička ispitivanja čini se ne pokazuju da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulantnih lijekova, prijavljeni su slučajevi povećanog rizika od hemoragije kod pacijenata koji su istovremeno primali diklofenak i antikoagulantne lijekove. Zbog toga se kod ovih pacijenata savjetuje pažljivo praćenje.

Kao i drugi NSAIL, diklofenak u velikim dozama može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita.

Selektivni inhibitori ponovnog prijeuzimanja serotonina (SSRI): Istovremena primjena sistemskog NSAIL, uključujući diklofenak, i SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Antidijabetici: Kliničke studije su pokazale da diklofenak može da se primjenjuje zajedno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije pri istovremenoj primjeni oralnih antidijabetika i diklofenaka, kada je bilo neophodno korigovati dozu oralnih antidijabetika. Zbog toga se kao mjera opreza preporučuje praćenje vrijednosti glukoze u krvi tokom istovremene terapije.

Metotreksat: Diklofenak može inhibirati tubularni renalni klirens metotreksata i na taj način povećati koncentracije metotreksata. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAIL, uključujući diklofenak, primjenjuju unutar 24 sata prije uzimanja metotreksata, jer može doći do porasta koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti.

Holestipol i holestiramin: Ovi lijekovi mogu indukovati odlaganje ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje da se diklofenak uzima bar jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon davanja holestipola/holestiramina.

Fenitoin: Pri istovremenoj primjeni fenitoina sa diklofenakom, preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi, zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na postojanje povećanog rizika od pobačaja i/ili srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%.

Vjeruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanjem prije- i postimplantacionih gubitaka i embriofetalnog letaliteta.

Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljena je kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, upotreba diklofenaka može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida. Diklofenak ne treba primjenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće osim ukoliko nije neophodno. Ukoliko se diklofenak primjenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili za vrijeme prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primijeniti najmanju dozu i trajanje terapije svesti na minimum. Prenatalni monitoring za oligohidroamnion treba razmotriti nakon izlaganja diklofenaku nekoliko dana od 20. nedelje gestacije i nadalje. Diklofenak treba isključiti iz terapije ako dodje do oligohidroamniona.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod fetusa mogu prouzrokovati:

- kardiopulmonalnu toksičnost (sa preranim zatvaranjem ductus arteriosus-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaj funkcije bubrega koji može progredirati do renalne insuficijencije sa oligohidramnionom (vidjeti gore).

Kod majke i neonatusa, na kraju trudnoće može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog dejstva koje se može javiti čak i pri veoma niskim dozama,
- inhibicije kontrakcija uterusa koja rezultira odloženim ili produženim porođajem.

Posljedično, primjena diklofenaka je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Laktacija

Kao i drugi NSAID, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Iz tog razloga, da bi se izbjegla neželjena dejstva na novorođenče, ne preporučuje se primjena lijeka RAPTEN DUO tokom perioda dojenja.

Fertilitet

Kao i drugi NSAID, RAPTEN DUO može negativno da utiče na fertilitet kod žena i ne preporučuje se njegova primjena kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili su podvrgnute ispitivanjima steriliteta, treba razmotriti prestanak primjene lijeka RAPTEN DUO.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijentima kod kojih se tokom primjene NSAID jave vrtoglavica, vertigo, somnolencija, ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema uključujući poremećaj vida, treba savjetovati da ne upravljaju vozilima, niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na osnovu kliničkih ispitivanja i/ili spontanijh prijava ili slučajeva iz literature (Tabela 1) navedene su po MedDRA klasi sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije na lijek su rangirane prijema učestalosti javljanja, počevši od najčešćih, i prijema redosledu opadajuće ozbiljnosti. Pored toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju se zasniva na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često (> 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100); rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); veoma rijetko (< 1/10.000).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su po prirodi gastrointestinalna. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacije ili gastrointestinalna krvarenja, koja ponekad imaju fatalan ishod, posebno kod starijih osoba (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Nakon primjene lijeka primjećeni su i mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, crna stolica, hematemeza, ulcerativni stomatitis, pogoršanje stanja kolitisa i Kronove bolesti (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Rijetko je prijavljivan i gastritis.

Sljedeća tabela neželjenih dejstava uključuje prijave prilikom kratkotrajne ili dugotrajne primjene lijeka RAPTEN DUO tablete sa produženim oslobađanjem i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Tabela 1

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Veoma rijetka	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
Imunološki poremećaji	
Rijetka	Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).

Veoma rijetka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica)
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma rijetka	Dezorijentacija, deprijesija, nesanica, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica.
Rijetka	Somnolencija.
Veoma rijetka	Parestezije, poremećaji pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaji čula ukusa, cerebrovaskularni događaj.
Poremećaji na nivou oka	
Veoma rijetka	Poremećaji vida, (zamućen vid, diplopija).
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	
Česta	Vertigo.
Veoma rijetka	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
Povremena*	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima.
Nepoznata učestalost	Kounisov sindrom
Vaskularni poremećaji	
Veoma rijetka	Hipertenzija, vaskulitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Rijetka	Astma/bronhospazam (uključujući dispneu).
Veoma rijetka	Pneumonitis.
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, gubitak apetita.
Rijetka	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, dijareja, hemoragična melena, gastrointestinalni ulkus (sa ili bez krvarenja ili perforacije).
Veoma rijetka	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaj, intestinalne strikture nalik dijafragmi, pankreatitis.
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povišene vrijednosti transaminaza.
Rijetka	Hepatitis sa ili bez žutice, poremećaj funkcije jetre.
Veoma rijetka	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	Osip.
Rijetka	Urtikarija.
Veoma rijetka	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, erythema multiforme, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotosenzitivna reakcija, purpura, alergijska purpura, Henok Šenlajnova purpura, pruritus.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma rijetka	Akutna renalna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, tubulointersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene

Rijetka: Edem.

*Učestalost odražava podatke dugotrajnog liječenja velikom dozom (150 mg/dan).

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u visokim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povećava rizik od pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti odeljke 4.3 i 4.4 za Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Prijavljeni su slučajevi edema, hipertenzije i srčane insuficijencije u vezi sa primjenom NSAIL.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoji tipična klinička slika predoziranja diklofenakom. Simptomi prijedoziranja mogu biti povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, tinitus, ili konvulzije. Kod teškog trovanja može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre.

Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja NSAIL-om, uključujući diklofenak, se prevashodno sastoji od suportivne i simptomatske terapije. Suportivne mjere i simptomatsku terapiju treba primijeniti u slučaju nastanka komplikacija kao što su hipotenzija, renalna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

Posebne mjere kao što je forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija vjerovatno nemaju nikakvog uticaja na ubranu eliminaciju NSAIL-a, uključujući diklofenak, zbog njihovog velikog procenta vezivanja za proteine plazme i opsežnog metabolizma.

Primjena aktivnog uglja se može razmotriti poslije unošenja potencijalno toksične doze lijeka, a gastrična dekontaminacija (npr. povraćanje, gastrična lavaža) poslije unošenja potencijalno smrtonosne doze lijeka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, nesteroidi. Derivati sirćetne kiseline i srodne supstance (NSAID).

ATC kod: M01AB05

Mehanizam djelovanja

RAPTEN DUO sadrži diklofenak natrijum, nesteroidni agens sa izraženim antireumatskim, antiinflamatornim, analgetičkim i antipiretičkim osobinama. Inhibicija biosinteze prostaglandina, koja je eksperimentalno pokazana, smatra se osnovnim mehanizmom dejstva. Prostaglandini igraju veliku ulogu u izazivanju inflamacije, bola i groznice.

Diklofenak natrijum in vitro ne izaziva suprijesiju biosinteze proteoglikana u hrskavici, u koncentracijama jednakim onim koje se dostižu kod ljudi.

Farmakodinamska dejstva

Kod reumatskih bolesti, antiinflamatorna i analgetička svojstva diklofenaka uzrokuju klinički odgovor koji karakteriše upadljivo olakšanje znakova i simptoma kao što su bol u toku odmora, bol u toku kretanja, jutarnja ukočenost i oticanje zglobova, kao i poboljšanje funkcije.

Kod posttraumatskih i postoperativnih inflamatornih stanja, RAPTEN DUO brzo olakšava spontani bol i bol u toku kretanja i umanjuje oticanje u inflamaciji i edem rane.

RAPTEN FORTE, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem su posebno pogodne za pacijente kod kojih je dnevna doza od 100 mg odgovarajuća kliničkoj slici. Mogućnost propisivanja lijeka kroz jednu dnevnu dozu značajno pojednostavljuje dugotrajnu terapiju i pomaže da se izbjegnu moguće greške u doziranju.

Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o upotrebi diklofenaka u terapiji juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA)/juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) kod pedijatrijskih pacijenata. U randomizovanoj, dvostruko slijepoj, dvonedeljnoj, paralelnoj studiji kod djece uzrasta od 3 do 15 godina sa JRA/JIA, efikasnost i bezbjednost dnevne doze od 2 do 3 mg/kg tjelesne mase diklofenaka je poređena sa acetilsalicilnom kiselinom (ASS, 50-100 mg/kg tjelesne mase na dan) i placebo - po 15 pacijenata je bilo u svakoj grupi. U opštoj procjeni pokazano je poboljšanje kod 11 od 15 pacijenata na terapiji diklofenakom, 6 od 12 pacijenata na terapiji aspirinom, i 4 od 15 pacijenata kojima je davan placebo, sa razlikom koja je statistički značajna ($p < 0,05$). Broj pacijenata sa osjetljivošću zglobova (eng. tender joints) se smanjio pri terapiji diklofenakom i acetilsalicilnom kiselinom, ali se povećao kod pacijenata na placebo. U drugoj randomizovanoj, dvostruko slijepoj, šestonedjeljnoj, paralelnoj studiji kod djece uzrasta 4-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne mase, $n=22$) je bila uporediva sa efikasnošću indometacina (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne mase, $n=23$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Na osnovu vrijednosti nepromijenjenog diklofenaka izlučenog u urinu (eng. urinary recovery) i njegovih hidroksilovanih metabolita, ista količina diklofenaka se oslobađa i resorbuje iz RAPTEN DUO tableta sa produženim oslobađanjem i gastrozistentnih tableta. Međutim, prosječna sistemska raspoloživost diklofenaka iz RAPTEN DUO, tableta sa produženim oslobađanjem je 82% od one koja se postiže primjenom iste doze RAPTEN DUO u obliku gastrozistentnih tableta (moguće usljed stepena oslobađanja koji zavisi od metabolizma prvog prolaza). Usljed sporijeg oslobađanja aktivne supstance iz RAPTEN DUO tableta sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije koje se postižu su niže od onih koje su primjećene nakon primjene gastrozistentnih tableta.

Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija od 0,5 mikrograma/mL ili 0,4 mikrograma/mL (1,6 ili 1,25 mikromola/L) se postižu nakon prosječno 4 sata od oralne primjene tablete sa produženim oslobađanjem od 100 mg ili 75 mg.

Hrana nema klinički značajan uticaj na resorpciju i sistemska raspoloživost lijeka RAPTEN DUO, tablete sa produženim oslobađanjem.

Sa druge strane, srednje koncentracije u plazmi od 13 nanograma/mL (40 nanomola/L) se mogu uočiti 24 sata (16 sati) nakon primjene lijeka RAPTEN DUO, tablete sa produženim oslobađanjem od 100 mg (75 mg).

S obzirom da se oko polovina ukupne količine diklofenaka metaboliše prilikom prvog prolaza kroz jetru (efekat prvog prolaza), površina ispod krive (PIK) nakon oralne ili rektalne primjene iznosi oko polovine PIK postignute primjenom ekvivalentne doze parenteralnim putem.

Koncentracije lijeka u krvi pred narednu dozu iznose oko 22 nanograma/mL ili 25 nanograma/mL (70 nanomola/L ili 80 nanomola/L) u toku terapije lijekom RAPTEN DUO, tablete sa produženim oslobađanjem od 100 mg jednom dnevno ili 75 mg dva puta dnevno.

Resorbovana količina je linearno srazmjerna primjenjenoj dozi. Farmakokinetičke osobine se ne mijenjaju nakon ponovljene primjene. U toku primjene lijeka u preporučenim doznim intervalima ne dolazi do akumulacije lijeka.

Distribucija:

Aktivna supstanca se vezuje za proteine plazme u iznosu od 99,7%, uglavnom za albumine (99,4%).

Diklofenak prelazi u sinovijalnu tečnost, gde se maksimalne koncentracije postižu u roku 2-4 sata nakon postizanja maksimalnih vrijednosti u plazmi. Prividno poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi 3-6 sati. Dva sata nakon dostizanja maksimalnih vrijednosti u plazmi, koncentracije aktivne supstance u sinovijalnoj tečnosti su već više od onih u plazmi, i ostaju više do 12 sati.

Diklofenak je otkriven u niskoj koncentraciji (100 nanograma/mL) u majčinom mlijeku. Procijenjena količina diklofenaka koju odojče unese mlijekom odgovara dozi od 0,03 mg/kg/dnevne doze.

Biotransformacija (metabolizam)

Biotransformacija diklofenaka se odvija djelimično kroz glukuronizaciju nepromijenjenog molekula, ali uglavnom pojedinačnom i višestrukom hidrosilacijom i metoksilacijom, čime nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina prevodi u konjugate glukuronske kiseline. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u značajno manjoj mjeri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupan sistemski klirens diklofenaka iz plazme iznosi 263 ± 56 mL/min (srednja vrijednost \pm SD). Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, takođe imaju kratko poluvrijeme eliminacije iz plazme koje iznosi 1-3 sata.

Oko 60% primjenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronskih konjugata nepromijenjenog molekula i u obliku metabolita, od kojih je većina takođe prevedena u glukuronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromijenjenom obliku. Preostali dio doze se eliminiše u obliku metabolita putem žuči u feces.

Posebne populacije

Starije osobe: Nisu uočene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu ili ekskreciji lijeka koje su zavisne od godina starosti, osim što su kod 5 starijih pacijenata nakon i.v. infuzije u trajanju od 15 minuta zabilježene za 50% više koncentracije u plazmi u odnosu na one koje se očekuju kod mladih zdravih ispitanika.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ne može se donijeti zaključak o akumulaciji neizmijenjene aktivne supstance iz kinetike nakon primjene pojedinačne doze, ukoliko se primjenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. U slučaju kada je klirens kreatinina < 10 mL/min, izračunate koncentracije hidroksi metabolita u plazmi u stanju ravnoteže su oko 4 puta više od onih kod zdravih osoba. Međutim, metaboliti se na kraju eliminišu putem žuči.

Pacijenti sa bolešću jetre: Kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom ili nedekompenzovanom cirozom, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao i kod pacijenata bez bolesti jetre.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci iz studija akutne i toksičnosti nakon ponovljene doze, kao i iz studija genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti sa diklofenakom u terapijskim dozama nisu ukazali na posebnu opasnost za ljude. U okviru standardnih pretkliničkih studija na životinjama nije bilo dokaza da je diklofenak ispoljio teratogeni potencijal kod miševa, pacova ni kunića.

Diklofenak nije imao uticaja na fertilitet mužjaka i ženki pacova. Izuzev minimalnih fetalnih efekata kod primjene doza toksičnih za ženku, nije bilo uticaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomka.

Primjena NSAIL (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju kod kunića, implantaciju i placenciju kod pacova i vodila je prevremenom zatvaranju ductus arteriosus kod skotnih pacova. Toksične doze diklofenaka za majku su bile povezane sa distokijom, produženom gestacijom, smanjenim stepenom preživljavanja fetusa i intrauterinom retardacijom rasta kod pacova. Minorna dejstva diklofenaka na

reproduktivne parametre i porođaj, kao i in utero konstrikcije ductus arteriosus su farmakološke posljedice ove grupe inhibitora sinteze prostaglandina (vidjeti odeljke 4.3 Kontraindikacije i 4.6 Fertilitet, trudnoća i dojenje).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Skrob, kukuruzni
- Laktoza, monohidrat
- Natrijum skrobglikolat (tip A)
- Akril-eze, white (metakrilna kiselina kopolimer, titan dioksid, talk, trietil citrat, silicijum dioksid, koloidni, bezvodni, natrijum hidrogen karbonat, natrijum laurilsulfat)
- Simetikon emulzija
- Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni
- Hipromeloza
- Magnezijum stearat
- Boja: FDC Yellow N°6 (E110 C.I.15985).

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine. Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Jedan blister (PVC/PVdC/Al) sa 10 tableta u kartonskoj kutiji ili 3 blistera (PVC/PVdC/Al) sa po 10 tableta od 75 mg.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići b.b, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići b.b, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići b.b, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAPTEN DUO, tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 10 x 75 mg: 04-07.3-2-8828/19 od 28.04.2020.

RAPTEN DUO, tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 30 x 75 mg: 04-07.3-2-3200/21 od 11.02.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:
31. avgust 2023.