

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DIKLOFEN 50 mg gastrozistentna tableta

INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 gastrozistentna tableta sadrži: diklofenak - natrijuma 50 mg
(listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Okrugle bikonveksne filmom obložene tablete svijetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje bola i inflamacije različitog intenziteta, kod velikog broja oboljenja, kao što su:

- Inflammatory i degenerativni oblici reumatizma: reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozirajući spondilitis, spondiloartritis i psorijatična artropatija.
- Akutni napadi gihta,
- Posttraumatski i postoperativni bol, upala i otok, npr. nakon stomatološke ili ortopedske hirurgije,
- Bolna i/ili upalna stanja u ginekologiji, npr. primarna dismenoreja ili adneksitis i pridružena menoragija.
- Kao pomoćno sredstvo kod teških bolnih upalnih infekcija uva, nosa ili grla, npr. faringotonzilitis, otitis. U skladu sa opštim terapijskim principima, osnovnu bolest treba liječiti osnovnom terapijom, prema potrebi. Povišena temperatura nije indikacija za upotrebu lijeka Diklofen.

4.2. Doziranje i način primjene

Neželjeni efekti se mogu svesti na minimum uzimanjem najmanje efektivne doze u kratkom vremenskom periodu kako bi se bolest držala pod kontrolom (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Peroralna primjena. Tablete treba progutati cijele sa tečnošću, poželjno prije obroka, ne smiju se dijeliti ili žvakati.

Odrasli:

75-150 mg dnevno u dvije do tri podijeljene doze.

Preporučena maksimalna dnevna doza diklofenaka je 150 mg. Ovo se može primijeniti pomoću kombinacije doznih oblika, npr. tablete i supozitorije.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti stariji od 65 godina:

Iako farmakokinetika diklofenaka nije klinički značajno promijenjena kod osoba starije životne dobi, nesteroidne antiinflamatorne lijekove treba oprezno koristiti jer je kod njih povećan rizik od pojave neželjenih reakcija. Preporučljivo je koristiti najmanju efektivnu dozu kod osoba starije životne dobi slabijeg zdravlja i male tjelesne mase (vidjeti mjere opreza). Liječenje treba revidirati u redovnim intervalima i prekinuti ako se ne vidi korist ili ako se javi netolerancija.

Osobe sa oštećenjem funkcije bubrega:

Diklofenak je kontraindikovano kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije, pa nije moguće dati posebne preporuke za doziranje kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez tokom davanja diklofenaka pacijentima sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Osobe sa oštećenjem funkcije jetre:

Diklofenak je kontraindikovano kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre, pa nije moguće dati posebne

preporuke za doziranje kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom davanja diklofenaka pacijentima sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje treba revidirati u redovnim intervalima i prekinuti ako se ne vidi korist ili ako se javi netolerancija.

Djeca:

Ne preporučuje se primjena lijeka Diklofen 50 mg gastrozistentna tableta kod djece mlađe od 14 godina.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na diklofenak ili neki drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.,
- Pacijenti sa aktivnim gastričnim ili intestinalnim (GI) ulkusom, krvarenjem ili perforacijom,
- Pacijenti sa pozitivnom anamnezom GI krvarenja ili perforacije u toku terapije NSAIL,
- Pacijenti sa aktivnim ili pozitivnom anamnezom rekurentnih peptičkih ulkusa/krvarenja (2 ili više izraženih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja),
- Posljednji trimestar trudnoće (vidjeti dio 4.6. Trudnoća i laktacija),
- Teška hepatička insuficijencija Zatajenje bubrega ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- Kao i svi drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, i diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata koji su nedavno imali reakciju preosjetljivosti (astma, angioedem, urtikarija ili akutni rinitis) na ibuprofen, aspirin ili drugi nesteroidni antiinflamatorni lijek.
- Dijagnostikovana kongestivna srčana insuficijencija (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Opšta upozorenja

Neželjene reakcije se mogu svesti na minimum uzimanjem najmanje efektivne doze u kratkom vremenskom periodu kako bi se bolest držala pod kontrolom (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, i GI i kardiovaskularne rizike u daljem nastavku teksta).

Istovremenu upotrebu diklofenaka sa sistemskim NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 treba izbjegavati, zbog potencijalnih aditivnih neželjenih dejstava, s obzirom da nema dokaza koji bi potvrdili sinergističko dejstvo (vidjeti dio 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima u druge vrste interakcija).

Oprez je potreban kod osoba starije životne dobi, naročito kod iznemoglih i osoba sa malom tjelesnom masom, kod kojih se preporučuje primjena najmanje efektivne doze diklofenaka (vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene).

U slučaju primjene diklofenaka, kao i drugih NSAIL, može doći do pojave alergijskih reakcija kao što su anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, već u toku primjene prve doze lijeka (vidjeti dio 4.8 Neželjena dejstva).

Kao i drugi NSAIL, i diklofenak može maskirati simptome i znake infekcije, zbog svojih farmakodinamskih karakteristika.

Diklofen, gastrozistentne tablete sadrže laktozu, te pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije galaktoze, Lapp laktoznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorpcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

Upotreba diklofenak-natrijuma može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti obustavljanje primjene diklofenaka.

Gastrointestinalni efekti

Prilikom upotrebe NSAIL, uključujući diklofenak, mogu se javiti gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, melena), ulceracija ili perforacija koji mogu biti fatalni. Mogu se javiti bilo kada za vrijeme terapije, sa ili bez upozorenja ili anamnestičkih podataka prethodnim ozbiljnim GI događajima. Ove pojave imaju mnoge teže posljedice kod starijih osoba. Primjenu lijeka treba obustaviti ukoliko se kod pacijenata koji su na terapiji diklofenakom javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija.

Poseban oprez i medicinski nadzor je neophodan prilikom propisivanja diklofenaka pacijentima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje, ili pacijentima sa ulceroznim kolitisom ili

Kronovom bolešći kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o gastrointestinalnim ulceracijama, krvarenjima ili perforacijama i kod pacijenata koji pate od oštećenja funkcije jetre. (vidjeti dio 4.8. Neželjena dejstva). Rizik od pojave GI krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći kod primjene većih doza diklofenaka, i kod pacijenata kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o ulceru, naročito ako je praćen krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3. Kontraindikacije).

Kod osoba starije životne dobi je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, pogotovo gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, koji mogu biti smrtonosni.

Kod pacijenata kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o ulceru, naročito ako je praćen krvarenjem ili perforacijom; i kod starijih osoba, terapiju treba započeti najmanjom mogućom dozom, u cilju smanjenja rizika od pojave GI toksičnosti.

Kombinovana terapija sa protektivnim agensima (inhibitori protonske pumpe ili misoprostol) se može uvesti kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji medicinskim proizvodima u čijem je sastavu acetilsalicilna kiselina/aspirin ili drugi sastojci koji povećavaju rizik javljanja gastrointestinalnih reakcija (vidjeti dio 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija).

Pacijenti sa pozitivnom anamnezom GI toksičnosti, posebno osobe starije životne dobi, treba da prijave svaki neobičan abdominalni simptom (naročito GI krvarenje).

Preporučuje se oprez kod pacijenata u čijoj terapiji je istovremena primjena više lijekova koji mogu povećati rizik od pojave ulceracija i krvarenja, kao što su npr. sistemski kortikosteroidi, antikoagulansi tipa varfarina, anti-agregacioni lijekovi tipa aspirina ili selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (vidjeti dio 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste reakcija).

Poseban oprez i medicinski nadzor je neophodan kod primjene lijeka diklofenak kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, jer može doći do pogoršanja ovih oboljenja.

NSAIL-ovi, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez pri primjeni diklofenaka nakon gastrointestinalnog hiruškog zahvata.

Hepatička funkcija

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa oštećenjem funkcije jetre, jer može doći do pogoršanja.

Kao i kod primjene drugih NSAIL, i diklofenak može povećati vrijednosti jednog ili više enzima jetre. U toku produžene primjene diklofenaka, neophodno je praćenje funkcija jetre, kao mjera predostrožnosti.

U slučaju postojanja ili pogoršanja abnormalne funkcije jetre, pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti jetre ili pojave nekih drugih simptoma (eozinofilija, osip), diklofenak treba isključiti.

U toku primjene diklofenaka može doći do pojave hepatitisa bez prodromalnih simptoma.

Oprez je potreban kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom, jer lijek može pokrenuti bolest.

Bubrežna funkcija

Kao i u slučaju primjene drugih NSAIL, i diklofenak može dovesti do retencije tečnosti i edema. Naročit oprez je neophodan kod pacijenata sa srčanom i bubrežnom insuficijencijom, kod pacijenata sa istorijom hipertenzije, kod pacijenata starije životne dobi, kod pacijenata koji su na terapiji diureticima ili drugim lijekovima koji utiču na renalnu funkciju, i kod pacijenata kod kojih postoji smanjenje ekscelularnog volumena tečnosti iz bilo kog razloga (npr. prije ili poslije velikih hirurških intervencija). U slučaju primjene diklofenaka u ovim stanjima, neophodan je medicinski nadzor bubrežne funkcije. Uticaji na bubrežnu funkciju su najčešće reverzibilni nakon obustave diklofenaka.

Dermatološki efekti

Veoma rijetko se mogu javiti ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa fatalnim ishodom, kao što su ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza pri upotrebi NSAIL, uključujući i diklofenak (vidjeti dio 4.8. Neželjeni efekti). Najčešće se reakcije preosjetljivosti javljaju na početku terapije, u najvećem broju slučajeva u prvom mjesecu uzimanja lijeka. Primjenu lijeka treba obustaviti pri pojavi prvih znakova osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo koje reakcije preosjetljivosti.

Kao i kod drugih NSAIL, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, takođe se mogu javiti u rijetkim slučajevima sa diklofenakom bez ranijeg izlaganja lijeku. Reakcije preosjetljivosti

takođe mogu preći u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može rezultirati infarktom miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu da uključuju bol u grudima koji se javlja u vezi sa alergijskom reakcijom na diklofenak.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Pacijente sa anamnestičkim podacima o postojanju hipertenzije i/ili blage do umjerene kongestivne srčane insuficijencije (NYHA-1) treba pažljivo pratiti i savjetovati, zbog mogućnosti retencije tečnosti i pojave edema pri primjeni NSAID, uključujući diklofenak.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci pokazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u visokim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povezana sa povećanim rizikom od pojave arterijske tromboze (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti poglavlje 4.3 Kontraindikacije i 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) i pacijenti sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) bi trebalo da primjenjuju diklofenak tek nakon pažljive procjene od strane ljekara. S obzirom da rizik za pojavu kardiovaskularnih događaja raste sa povećanjem doze i sa dužinom trajanja terapije, neophodno je da terapija traje što kraće uz primjenu najmanje efektivne dnevne doze. Potrebno je periodično procijeniti potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom kao i odgovor na nju.

Pacijentima sa neregulisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dijagnostikovanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem diklofenak treba uvesti u terapiju tek nakon pažljivog razmatranja.

Pacijente je potrebno upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih arterijskih trombotičnih događaja (npr. bol u grudima, otežano disanje, slabost, nerazgovjetan govor), koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijente treba uputiti da se u slučaju takvog događaja odmah obrate ljekaru.

Hematološki efekti

Kod dugotrajne primjene diklofenaka, kao i drugih NSAID, preporučuje se redovno praćenje krvne slike. Diklofenak može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita (vidjeti antikoagulanse u dijelu 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija). Preporučuje se oprezno praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze, hemoragijskom diatezom ili hematološkim poremećajima.

Postojeća astma

Kod pacijenata koji imaju astmu, senzorski alergijski rinitis, oticanje nazalne mukoze (npr. nazalni polipi), hroničnu opstruktivnu bolest pluća ili hronične infekcije respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezane sa simptomima koji liče na alergijski rinitis), neželjena dejstva NSAID kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/analgetička astma), Quinckeov edem i urtikarija se javljaju znatno češće nego kod drugih pacijenata. Iz tog razloga je kod ovih pacijenata neophodan poseban nadzor, kao i kod pacijenata koji su alergični na druge supstance, kod kojih se javljaju npr. kožne reakcije, pruritus, urtikarija.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na fruktozu, loše glukozno-galaktozne apsorpcije ili saharozno-izomaltosne insuficijencije, ne smiju da koriste ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Navedene interakcije se odnose na gastrorezistentne tablete i/ili druge farmaceutske oblike diklofenaka.

Uočene interakcije koje treba razmotriti

Potentni inhibitori CYP2C9

Neophodan je oprez kod istovremene primjene diklofenaka i potentnih CYP2C9 inhibitora (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog porasta koncentracije diklofenaka u plazmi (ovi lijekovi inhibiraju njegovog metabolizam).

Induktori CYP2C9:

Neophodan je oprez kod istovremene primjene diklofenaka sa induktorima CYP2C9 (kao što je rifampicin), jer može doći do značajnog smanjenja koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

Litijum

Diklofenak može povećati koncentraciju litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije litijuma u plazmi.

Digoksin

Diklofenak može povećati koncentraciju digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u plazmi.

Diuretici i antihipertenzivni lijekovi

Kao i drugi NSAIL, istovremena primjena diklofenaka i diuretika ili antihipertenzivnih lijekova (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori), može smanjiti antihipertenzivno dejstvo ovih lijekova, zbog inhibicije sinteze prostaglandina, koji imaju vazodilatatorno dejstvo.

Neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni ovih lijekova i periodično mjerenje vrijednosti krvnog pritiska, naročito kod osoba starije životne dobi. Pacijenti se moraju adekvatno hidrirati, i neophodno je razmotriti periodičan nadzor bubrežne funkcije nakon početka istovremene primjene lijekova, naročito u slučaju primjene diuretika ili ACE inhibitora zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Ciklosporin

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina usljed dejstva na prostaglandine bubrega. Zbog toga se preporučuje primjena manjih doza diklofenaka kod pacijenata koji istovremeno primjenjuju ciklosporin.

Lijekovi koji izazivaju hiperkalemiju

Istovremena primjena lijekova kao što su diuretici koji štede kalijum, ciklosporin, takrolimus ili trimetoprim može dovesti do porasta nivoa kalijuma u serumu, zbog čega ga treba redovno kontrolisati (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza).

Hinolonski antibiotici

Moguća je pojava konvulzija zbog interakcije između hinolona i NSAIL. Mogu se javiti kod pacijenata sa ili bez anamnestičkih podataka o postojanju epilepsije ili konvulzije. Potrebna je pažnja prilikom uvođenja hinolona kod pacijenata koji su na terapiji NSAIL.

Predviđene interakcije koje treba razmotriti

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni diklofenaka sa ovim lijekovima zbog povećanog rizika od pojave krvarenja (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Iako klinička istraživanja ne ukazuju da diklofenak ima uticaja na dejstvo antikoagulanasa, postoje izolovani slučajevi povećanog rizika od pojave krvarenja pri kombinovanoj terapiji diklofenakom i antikoagulanasma, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Potrebno je intenzivno pratiti ove pacijente radi potvrde da nije potrebno mijenjati dozu antikoagulanasa. **Drugi NSAIL uključujući inhibitore ciklooksigenaze-2 i kortikosteroidi**

Istovremena upotreba diklofenaka sa drugim NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pojave gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

Istovremena primjena SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Antidijabetici

Kliničke studije su pokazale da se diklofenak može primjenjivati istovremeno sa oralnim antidijabeticima i da je bez uticaja na njihovu kliničku efikasnost. Postoje pojedinačni slučajevi hipo- i hiperglikemičkih efekata diklofenaka koji su zahtijevali prilagođavanje doze antidijabetika. Iz tog razloga je neophodno

praćenje nivoa glukoze u krvi, kao i preuzimanje odgovarajućih mjera predostrožnosti tokom istovremene primjene ovih lijekova.

Metotreksat

Diklofenak može inhibirati tubularni renalni klirens metotreksata, što dovodi do povećanja koncentracije ovog lijeka u plazmi. Neophodan je oprez kada se NSAID, uključujući i diklofenak, primjenjuju u periodu manjem od 24 h prije primjene metotreksata, s obzirom na to da se koncentracija i toksičnost metotreksata mogu povećati.

Fenitoin

Istovremena primjena fenitoina i diklofenaka može dovesti do povećanja koncentracije ovog lijeka u plazmi, te ga je neophodno pratiti.

Holestipol i holestiramin

Ovi lijekovi mogu da odlože ili smanje resorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje da se diklofenak uzima bar jedan sat prije ili 4 - 6 sati nakon davanja holestipola/holestiramina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na tok trudnoće i/ili razvoj embriona/fetusa. Rezultati epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pojave pobačaja i/ili malformacija srca i gastrošize nakon primjene inhibitora prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od pojave kardiovaskularnih malformacija se povećava sa manje od 1% na 1.5%.

Rizik se povećava sa povećanjem doze i trajanjem terapije. Primjena inhibitora prostaglandina kod životinja dovodi do povećanja pre- i postimplantacionih gubitaka i embriofetalnog letaliteta.

Pored toga, povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je zabilježena kod životinja koje su primile diklofenak u toku perioda organogeneze. Ukoliko se diklofenak primjenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, treba primjenjivati što nižu dozu u što kraćem periodu.

Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u trećem trimestru trudnoće, može kod fetusa prouzrokovati sljedeće:

- kardiopulmonarnu toksičnost (prerano zatvaranje duktusa arteriozusa i pulmonarnu hipertenziju)
- renalnu disfunkciju, koja može progredirati do renalne insuficijencije sa oligohidroamnionom

Primjena inhibitora sinteze prostaglandina pred kraj trudnoće, može kod majke i novorođenčeta prouzrokovati sljedeće:

- moguće produženje krvarenja, antiagregaciono dejstvo koje se javlja i pri primjeni veoma niskih doza
- inhibiciju kontrakcija materice, što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Zbog toga je primjena diklofenaka kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Laktacija

Kao i drugi NSAID, diklofenak se u malim količinama izlučuje u mlijeko dojilja. Da bi se izbjegla potencijalna neželjena dejstva na novorođenče, ne preporučuje se primjena diklofenaka tokom perioda dojenja.

Fertilnost žena

Upotreba diklofenaka može dovesti do smanjenja fertilnosti kod žena pa se ne preporučuje ženama koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili su na ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti mogućnost obustave lijeka.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pacijenti koji su tokom primjene diklofenaka imali nesvjesticu, vrtoglavicu, pospanost ili druge premećaje centralnog nervnog sistema, uključujući i poremećaje vida ne treba da upravljaju motornim vozilom i mašinama dok uzimaju NSAID-e.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sljedeći način: veoma često ($> 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili GI krvarenje, ponekad fatalno, naročito kod osoba starije životne dobi (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadimanje, zatvor, dispepsija, bolovi u stomaku, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje koilitisa i Kronove bolesti (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka) prijavljeni su nakon primjene. Rjeđe je primjećen gastritis.

Sljedeća neželjena dejstva su zabilježena tokom kratkotrajne ili dugotrajne primjene diklofenaka.

Tabela 1.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Veoma rijetko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju) agranulocitoza
Imunološki poremećaji	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti kao što su astma, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Veoma rijetko	Angioneurotski edem (uključujući edem lica)
Psijihijatrijski poremećaji	
Veoma rijetko	Dezorijentacija, depresija, nesanica, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaji
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, vrtoglavica
Rijetko	Pospanost
Veoma rijetko	Parestezije, poremećaji pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaji ukusa, moždani udar
Poremećaji na nivou oka	
Veoma rijetko	Poremećaji vida, zamućen vid, diplopija
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	
Često	Vrtoglavica
Veoma rijetko	Tinitus, oštećenje sluha
Kardiološki poremećaji	
Veoma rijetko*	Palpitacije, bol u grudima, srčana insuficijencija, infarkt miokarda
Nepoznata učestalost	Kounis-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	
Veoma rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Rijetko	Astma/bronhospazam (uključujući dispneju)
Veoma rijetko	Pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, anoreksija
Rijetko	Gastritis, GI krvarenje, hematemeza, hemoragična dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez

Veoma rijetko	krvarenja ili perforacije Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerativni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaji, intestinalne striktore u obliku dijafragme, pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povišene koncentracije transaminaza
Rijetko	Hepatitis, sa ili bez žutice, poremećaji funkcije jetre
Veoma rijetko	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Rijetko	Urtikarija
Veoma rijetko	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotosenzitivne reakcije, purpura, alergijska purpura, Henoch-Schonlein purpura, pruritus
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Veoma rijetko	Akutna renalna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Rijetko	Edem
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma rijetko	Impotencija

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

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci pokazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u visokim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povezana sa povećanim rizikom od pojave arterijske tromboze (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti poglavlje 4.3 Kontraindikacije i 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

Tokom terapije sa NSAIL zabilježeni su i edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija.

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 koristi/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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoji tipična klinička slika kao posljedica predoziranja diklofenakom. Predoziranje može dovesti do pojave povraćanja, gastrointestinalnog krvarenja, dijareje, vrtoglavice, tinitusa ili konvulzije. U slučaju ozbiljnog trovanja lijekom može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre.

Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja NSAIL-ma se prevashodno sastoji od suportivne i simptomatske terapije. Suportivnu i simptomatsku terapiju treba primijeniti u slučaju nastajanja komplikacija kao što su hipotenzija, renalna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija. Specijalne mjere kao što je forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija vjerovatno nemaju nikakvog uticaja na eliminaciju NSAIL-a zbog njihovog jakog vezivanja za proteine plazme i ekstenzivnog metabolizma. Primjena aktivnog uglja se može razmotriti poslije unošenja potencijalno toksične doze lijeka, a gastrična dekontaminacija (povraćanje, gastrična lavaža) poslije unošenja potencijalno smrtonosne doze lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lekovi (NSAIL).

Derivati sirćetne kiseline i srodne supstance

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): M01AB05

Mehanizam dejstva

Diklofenak je nesteroidni lijek sa izrazitim antireumatskim, analgetskim, antiinflamatornim i antipiretičkim svojstvima. Inhibitor je prostaglandin sintetaze (ciklo-oksigenaze). Prostaglandini igraju glavnu ulogu u izazivanju upale, bola i temperature.

Diklofenak natrijum *in vitro* ne sprječava biosintezu proteoglikana u hrskavici pri koncentracijama srazmjernim koncentracijama dostignutim kod ljudi.

Farmakodinamske karakteristike

Kod reumatskih bolesti, antiinflamatorna i analgetička svojstva diklofenaka izazivaju klinički odgovor koji karakteriše izrazito oslobađanje od znakova i simptoma kao što su bol u mirovanju, bol u pokretu, jutarnja ukočenost i otok zglobova, kao i funkcionalno poboljšanje.

U posttraumatskim i postoperativnim inflamatornim stanjima, diklofenak brzo ublažava spontani bol i bol u pokretu i smanjuje upalni otok i edem rane.

U kliničkim ispitivanjima takođe je utvrđeno da diklofenak vrši izražen analgetički efekat kod umjerenih i jakih bolova nereumatičnog porijekla. Kliničke studije takođe su otkrile da je diklofenak u primarnoj dismenoreji sposoban da ublaži bol i smanji obim krvarenja.

Iskustva kliničkih ispitivanja upotrebe diklofenaka kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim reumatoidnim artritisom (JRA) / juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) su ograničena. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, dvosedmичnoj, paralelnoj grupnoj studiji kod djece uzrasta 3-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost i sigurnost dnevnih doza diklofenaka od 2-3 mg/kg tjelesne mase upoređena je sa acetilsalicilnom kiselinom (ASS, 50 -100 mg/kg tjelesne mase/dan) i placebo - 15 pacijenata u svakoj grupi. U globalnoj procjeni, 11 od 15 pacijenata sa diklofenakom, 6 od 12 pacijenata sa acetilsalicilnom kiselinom i 4 od 15 pacijenata sa placebo pokazalo je poboljšanje sa razlikom koja je bila statistički značajna ($p < 0,05$). Broj bolnih zglobova se smanjio sa diklofenakom i ASS, ali se povećao sa placebo. U drugoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, 6-sedmичnoj paralelnoj studiji na djeci uzrasta 4-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne mase, $n = 22$) bila je upoređivana sa indometacinom (dnevna doza 2-3mg/kg tjelesne mase, $n = 23$).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Diklofenak se u potpunosti apsorbuje iz gastrozistentnih tableta nakon njihovog prolaska kroz želudac. Iako je apsorpcija brza, njen početak može biti odložen zbog gastrozistentne obloge tablete.

Maksimalna koncentracija diklofenaka u plazmi se postiže poslije 2 sata, (50 mg doze lijeka produkuje 1,5 µg/mL (0,5 µg/ml 5 µmol/l)).

Prolazak tablete kroz želudac je sporiji kada se unese sa obrokom ili poslije njega, nego kada se uzima prije obroka, ali količina apsorbovanog diklofenaka ostaje ista.

Pošto se oko polovine primijenjene doze diklofenaka se metaboliše prvim prolaskom kroz jetru (efekat prvog prolaza), površina ispod krive (PIK) pri peroralnoj ili rektalnoj primjeni lijeka je upola manja u odnosu na PIK pri parenteralnoj primjeni iste doze. Apsorbovana količina je linearno povezana sa veličinom doze. Koncentracije u plazmi postignute kod djece kojima se daju ekvivalentne doze (mg/kg telesne mase) slične su koncentracijama dobijenim kod odraslih.

Framakokinetički parametri ostaju nepromijenjeni kod ponovljenih primjena diklofenaka. Ne dolazi do akumulacije lijeka ukoliko se poštuju preporučeni dozni intervali.

Distribucija

Aktivna supstanca lijeka se vezuje 99,7% za proteine plazme, najvećim dijelom za albumine (99,4%).

Diklofenak ulazi u sinovijalnu tečnost gdje se maksimalne koncentracije postižu 2-4 sata poslije postignute maksimalne koncentracije lijeka u plazmi. Poluživot eliminacije iz sinovijalne tečnosti je 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, koncentracija aktivne supstance je veća u sinovijalnoj tečnosti u odnosu na plazmu, i održava se do 12 sati.

Diklofenak je u malim koncentracijama (100 ng/ml) detektovan u mlijeku dojilja. Procijenjena količina koju unese dojenče putem majčinog mlijeka iznosi oko 0,03 mg/kg/dnevno (vidjeti dio 4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja).

Metabolizam

Biotransformacija diklofenaka se odvija djelimično glukuronidacijom intaktnog molekula, a najvećim dijelom jednom i više hidroksilacijom i metoksilacijom, što ima za rezultat formiranje nekoliko fenolnih metabolita koji se većinom konvertuju u konjugate glukuronida. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjoj mjeri nego diklofenak.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi je 263 ± 56 ml/min (srednja vrijednost $\pm$ SD). Poluživot u plazmi je 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući i dva aktivna, imaju takođe kratak poluživot u plazmi, 1-3 sata.

Oko 60% primijenjene doze je izlučeno urinom u obliku glukuronid konjugata intaktnog molekula i metabolita koji su većinom konvertovani u glukuronid konjugate. Manje od 1% se eliminiše u nepromijenjenom obliku. Ostatak doze se eliminiše u obliku metabolita preko žuči i fecesa.

Karakteristike kod pojedinih pacijenata

Osobe starije životne dobi: nema relevantnih podataka o uticaju godina na resorpciju, metabolizam ili eliminaciju lijeka, osim podatka da je kod 5 pacijenata starije životne dobi 15-minutna i.v. infuzija lijeka dovela do povećanja koncentracije lijeka u plazmi za 50% u odnosu na očekivane vrednosti kod zdravih osoba mlađe životne dobi.

Pacijenti sa bubrežnim oštećenjem: kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, pri primjeni uobičajene jednodnevne doze lijeka ne može se zaključiti da postoji akumulacija nepromijenjene aktivne supstance. Kada je klirens kreatinina <10 ml/min, nivo hidroksi metabolita u plazmi u stanju ravnoteže je oko 4 puta viši u odnosu na pacijente sa očuvanom funkcijom bubrega. Ipak, metaboliti na kraju prolaze kroz žučne puteve.

Pacijenti sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom ili kompezovanom cirozom jetre, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao i kod osoba koje nemaju bolest jetre.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Neklinički podaci iz studija akutne i ponovljene doze toksičnosti, kao i studije genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti sa diklofenakom nisu otkrili specifičnu opasnost za ljude u predviđenim terapijskim dozama. U standardnim pretkliničkim studijama na životinjama nije bilo dokaza da diklofenak ima teratogeni potencijal kod miševa, pacova ili zečeva.

Diklofenak nije imao uticaja na plodnost roditeljskih životinja (kod pacova). Osim minimalnih fetalnih efekata pri majčinim toksičnim dozama, prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomstva nije bio pogođen.

Primjena NSAIL (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju kod kunića i implantaciju i placentaciju kod pacova i dovela do prijevremenog zatvaranja duktus arteriosusa kod trudnih pacova. Materinske toksične

doze diklofenaka bile su povezane sa distocijom, produženom gestacijom, smanjenim opstankom ploda i intrauterinim zaostajanjem u rastu pacova. Blagi efekti diklofenaka na reproduktivne parametre i porođaj, kao i zatvaranje ductus arteriosus-a in utero su farmakološke posljedice ove klase inhibitora sinteze prostaglandina (videti dio 4.3 Kontraindikacije i 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj jezgra tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna;
Makrogol 400;
Povidon;
Talk;
Magnezijum-stearat.

Sadržaj film obloge:

Eudragit L12,5;
Eudragit S12,5;
Makrogol 6000;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);
Talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

2 blistera od ALU/PVC trake i tvrde PVC/PVdC trake sa po 10 gastrozistentnih tableta (20 gastrozistentnih tableta) u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva. Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet:

11/1.02-500.3-7-48/06 od 24.04.2007.

Broj i datum zadnje obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:

04-07.3-2-6610/21 od 13.10.2022. godine

Datum revizije teksta sažetka karakteristika lijeka:

13.10.2022. godine