

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diklofenak Forte HF, 100 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem
INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 100 mg diklofenak–natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza; FDC Yellow No 6 lack (E110); Cochenillerotlack (E124); Brownlack (E110+E122+E151).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.
Okrugle, bikonveksne film tablete, ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasle osobe i stariji

Za ublažavanje bola i zapaljenja različitog intenziteta koja prate veliki broj oboljenja kao što su:

- Stanja povezana sa artritism: reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozirajući spondilitis, akutni giht;
- Akutni mišićno-skeletni poremećaji kao što su periartritis (npr. „smrznuto rame”), tendinitis, tenosinovitis, burzitis;
- Druga bolna stanja nakon trauma, uključujući frakture, lumbalni bol, istegnuća, uganuća, dislokacije (iščašenja), ortopedske, stomatološke i druge manje hirurške intervencije.

Deca

Lek Diklofenak Forte HF nije pogodan za upotrebu kod dece.

4.2. Doziranje i način primene

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru, korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Način primene

Oralna upotreba.

Odrasle osobe

Jedna tableta dnevno.

Tabletu treba popiti celu, sa dovoljnom količinom tečnosti, poželjno u toku obroka.

Specijalne grupe pacijenata

Starije osobe

Iako farmakokinetika diklofenaka nije klinički značajno promenjena kod starijih osoba, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), zbog veće predispozicije od pojave neželjenih dejstava, kod ove grupe pacijenata treba primenjivati sa posebnim oprezom. Kod starijih osoba narušenog zdravlja ili kod osoba sa malom telesnom masom preporučuje se najmanja efektivna doza diklofenaka (videti takođe odeljak 4.4) uz stalni monitoring pacijenata i praćenje eventualne pojave znakova gastrointestinalnog krvarenja za vreme terapije NSAIL.

Oštećenje funkcije bubrega

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, pa iz tog razloga nije moguće dati preporuke za prilagođavanje doze. Savetuje se oprez kada se diklofenak daje pacijentima koji imaju blago do umereno oštećenje bubrežne funkcije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pa iz tog razloga nije moguće dati preporuke za prilagođavanje doze. Savetuje se oprez kada se diklofenak daje pacijentima koji imaju blago do umereno oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Diklofenak Forte HF, tablete sa modifikovanim oslobađanjem nije pogodan za upotrebu kod dece.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Aktivni, želudačni ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija;
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa prethodnom upotrebom NSAIL;
- Aktivni ili raniji rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dve ili više jasnih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja);
- Treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6);
- Teška insuficijencija jetre;
- Teška insuficijencija bubrega;
- Potvrđena kongestivna insuficijencija srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase II-IV, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest;
- Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), diklofenak je takođe kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je nakon primene ibuprofena, acetylsalicylic kiseline ili drugih NSAIL došlo do pojave astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa;

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Rizik od neželjenih reakcija se može svesti na minimum korišćenjem najmanje efektivne doze potrebne za terapiju, u što kraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i informacije o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima koje su navedene u nastavku teksta).

Treba izbegavati istovremenu primenu diklofenaka i sistemskih NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, usled nedostatka dokaza o koristi sinergističkog dejstva i potencijalnog rizika od pojave dodatnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

Na osnovu medicinskih podataka, oprez je potreban kod starijih osoba. Posebno se preporučuje korišćenje najmanje efektivne doze kod starijih pacijenata narušenog zdravlja ili kod onih sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.2).

Kao i kod primene drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do pojave alergijskih reakcija uključujući i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i bez prethodnog izlaganja leku (videti odeljak 4.8).

Kao i drugi NSAIL, usled farmakodinamskih svojstava, diklofenak može maskirati znake i simptome infekcije.

Zbog prisustva saharoze, pacijenti sa retkim naslednjim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozogalaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek. Azo boje koje ulaze u sastav leka mogu izazvati alergijske reakcije.

Gastrointestinalni efekti

Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, melena), ulceracija ili perforacija, koja može biti sa smrtnim ishodom, prijavljeni su tokom NSAIL terapije, uključujući i diklofenak i mogu se javiti u bilo kom periodu lečenja sa ili bez znakova upozorenja ili prisustvom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti.

Sa daleko ozbiljnijim posledicama se javljaju kod starijih pacijenata. Ukoliko za vreme primene diklofenaka dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, treba obustaviti primenu leka kod pacijenta.

Kao i prilikom primene svih NSAIL, uključujući diklofenak, neophodan je stalni nadzor pacijenta, pri čemu posebnu pažnju treba usmeriti na propisivanje diklofenaka pacijentima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje ili sa istorijom bolesti koja ukazuje na gastričnu ili intestinalnu ulceraciju, krvarenje ili perforaciju (videti odeljak 4.8). Rizik od GI krvarenja, ulceracija ili perforacija raste sa povećanjem doze NSAIL, samim tim i diklofenaka, i kod pacijenata sa ulkusima u istoriji bolesti, naročito ukoliko su bili praćeni komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije.

Kod starijih osoba postoji veći rizik od pojave neželjenih reakcija na NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

Da bi se smanjio rizik od GI toksičnosti kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, naročito ako su bili praćeni hemoragijom ili perforacijom, kao i kod starijih osoba, terapiju treba započeti i održavati najmanjom efektivnom dozom.

Kod ovih pacijenata i takođe kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu lekova koji sadrže male doze acetilsalicilne kiseline (ASK ili drugi lekovi za koji postoji verovatnoća da povećavaju gastrointestinalni rizik) treba razmotriti kombinovanu primenu lekova sa protektivnim dejstvom (npr. misoprostol ili inhibitore protonske pumpe) (videti odeljak 4.5).

Pacijente koji u istoriji bolesti imaju gastrointestinalnu toksičnost, naročito starije osobe, savetovati da prijave pojavu bilo kog neuobičajenog abdominalnog simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji povećavaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su sistemski kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) ili antiagregacioni lekovi poput acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.5).

Potrebno je sa posebnim oprezom redovno praćenje pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću zbog moguće egzacerbacije ovih bolesti (videti odeljak 4.8).

Efekti na jetru

Potrebno je redovno praćenje pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ukoliko koriste diklofenak, jer im se može pogoršati stanje.

Kao i kod primene drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do porasta vrednosti jednog ili više enzima jetre. U toku duže terapije diklofenakom, kao mera opreza preporučuje se redovno praćenje pokazatelja funkcije jetre.

Ukoliko poremećaji vrednosti testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršavaju, ukoliko postoje klinički znaci ili simptomi povezani sa bolešću jetre ili je došlo do pojave drugih reakcija (eozinofilija, osip), primenu diklofenaka treba prekinuti.

Za vreme primene diklofenaka se može javiti hepatitis bez prodromalnih simptoma. Oprez je potreban kod pacijenata koji imaju hepatičku porfiriju, jer je diklofenak potencijalni „okidač” za egzacerbaciju bolesti.

Efekti na bubrege

Budući da su u vezi sa primenom NSAIL, uključujući i diklofenak, prijavljeni retencija tečnosti i pojava edema, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije srca ili bubrega, hipertenzijom u istoriji bolesti, kod starijih osoba, kod pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima ili lekovima koji mogu značajno da utiču na funkciju bubrega i kod pacijenata sa značajnim smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti iz bilo kog razloga, npr. pre ili posle velikog hirurškog zahvata (videti odeljak 4.3). U ovakvim slučajevima se pri primeni diklofenaka, kao mera opreza preporučuje praćenje bubrežne funkcije. Poremećaj bubrežne funkcije je reverzibilan nakon prekida primene diklofenaka.

Efekti na kožu

Kao i kod primene drugih NSAIL, i tokom primene diklofenaka veoma retko može doći do pojave ozbiljnih, reakcija na koži ponekad sa smrtnim ishodom, kao što su ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.8). Izgleda da pacijenti imaju najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije: početak ovih reakcija se u većini slučajeva javlja u toku prvog meseca terapije.. Terapiju diklofenakom prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, lezija sluzokože ili bilo kojih drugih znakova preosetljivosti.

SLE (engl. systemic lupus erythematosus) i mešovita bolest vezivnog tkiva

Kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mešovitim bolestima vezivnog tkiva može biti povećan rizik od aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Pacijente sa značajnim faktorima rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje) za razvoj kardiovaskularnih događaja treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljive procene.

S obzirom da se kardiovaskularni rizici zbog upotrebe diklofenaka mogu povećati sa povećanjem doze i trajanjem terapije, lek treba koristiti najkraće moguće vreme uz primenu najmanje efektivne dnevne doze. Periodično treba ponovo razmotriti potrebu pacijenta za terapijom i njegov odgovor na terapiju.

Neophodan je odgovarajući monitoring i savetovanje pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, s obzirom da su prijavljeni slučajevi retencije tečnosti i pojave edema tokom primene NSAIL, uključujući i diklofenak.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povezana sa povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara).

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, potvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili kardiovaskularnom bolešću treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljivog razmatranja.

Hematološki efekti

Kod duže primene diklofenaka, kao i prilikom upotrebe drugih NSAIL, preporučuje se redovno praćenje krvne slike.

Diklofenak može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita (Videti antikoagulanse u odeljku 4.5). Preporučuje se redovno praćenje pacijenata sa poremećajem hemostaze, sklonošću ka krvarenju ili hematološkim poremećajima.

Već postojeća astma

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nazalne sluzokože (npr. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezane sa simptomima sličnim alergijskim rinitisom), je češća pojava neželjenih dejstava NSAIL, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/astma uzrokovana analgeticima), *Quincke*-ov edem ili urtikarija. Iz tog razloga je potreban poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje) kod ovih pacijenata. Isto se odnosi i na osobe sa drugim alergijama, npr. sa promenama na koži, prurititom ili urtikarijom.

Kao i drugi lekovi koji inhibiraju aktivnost prostaglandin sintetaze, diklofenak-natrijum i drugi NSAIL mogu izazvati bronhospazam ukoliko se daju pacijentima koji boluju od bronhijalne astme ili je imaju u istoriji bolesti.

Plodnost kod žena

Primena diklofenaka može dovesti do poremećaja fertiliteta zbog čega se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje se podvrgavaju ispitivanju steriliteta, treba razmotriti prekid terapije diklofenakom (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Litijum

Kod istovremene primene, diklofenak može da uzrokuje povećanje koncentracija litijuma. Savetuje se praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Digoksin

Kod istovremene primene, diklofenak može da uzrokuje povećanje koncentracija digoksina. Savetuje se praćenje koncentracije digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi

Kod istovremene primene, diklofenak (kao i drugi NSAIL) može da smanji antihipertenzivno dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova (npr. beta-blokatora, ACE inhibitora) zbog inhibicije sinteze vazodilatatornih prostaglandina.

Zbog toga se preporučuje oprez kod njihove istovremene primene i periodično praćenje krvnog pritiska, naročito kod starijih osoba. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani pri čemu se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku lečenja i periodično nakon toga, naročito kod istovremene primene sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Lekovi za koje se zna da uzrokuju hiperkalijemiju

Istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom može dovesti do povećanja koncentracija kalijuma u serumu, zbog čega se preporučuje često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Preporučuje se oprez kod istovremene primene zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako klinička istraživanja nisu pokazala da diklofenak utiče na aktivnost antikoagulanasa, prijavljeni su slučajevi povećanog rizika od hemoragije kod njihove istovremene primene (videti odeljak 4.4). Zbog toga se kod ovih pacijenata savetuje stalni nadzor da bi bili sigurni da nije potrebna promena doze antikoagulanasa. Kao i drugi NSAIL, diklofenak u velikim dozama može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita.

Ostali NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 i kortikosteroidi

Istovremena primena diklofenaka i drugih sistemskih NSAIL ili kortikosteroida može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Izbegavati istovremenu primenu dva ili više nesteroidnih antiinflamatornih lekova (videti odeljak 4.4).

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina(SSRI)

Istovremena primena selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici

Kliničke studije su pokazale da diklofenak može da se primenjuje istovremeno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije kod istovremene primene oralnih antidijabetika i diklofenaka, kada je bilo neophodno korigovati dozu oralnih antidijabetika. Zbog toga se kao mera opreza preporučuje praćenje glikemije kod istovremene primene ovih lekova.

Metotreksat

Diklofenak može da inhibira tubularni renalni klirens metotreksata na taj način povećavajući koncentracije metotreksata u plazmi. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAIL, uključujući diklofenak, primenjuju u periodu kraćem od 24 sata pre uzimanja metotreksata, jer može doći do povećanja koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti. Prijavljeni su slučajevi ozbiljne toksičnosti pri primeni metotreksata i NSAIL (uključujući i diklofenak) u periodu unutar 24 sata. Interakcija je posledica akumulacije metotreksata usled oštećenja renalne ekskrecije usled prisustva NSAIL.

Ciklosporin

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina zbog delovanja na prostaglandine bubrega. Zbog toga se preporučuje primena manjih doza diklofenaka kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin.

Takrolimus

Moguće povećanje rizika od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju istovremeno sa takrolimusom. To može biti uslovljeno antiprostaglandinskim dejstvom NSAIL i inhibitora kalcineurina u bubrežima.

Hinolonski antibakterijski lekovi

Bilo je slučajeva konvulzija nastalih kao posledica interakcije NSAIL i hinolonskih antibiotika. One se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez epilepsije ili konvulzija u istoriji bolesti. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom primene hinolonskih antibiotika kod pacijenata koji su već na terapiji NSAIL.

Fenitoin

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

Holestipol i holestiramin

Ovi lekovi mogu odložiti ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje da se diklofenak uzima bar jedan sat pre ili 4 – 6 sati nakon davanja holestipola/holestiramina.

Kardiotonični glikozidi

Istovremena primena kardiotoničnih glikozida i NSAIL može dovesti do egzacerbacije srčane insuficijencije, smanjenja glomerularne filtracije i povećanja koncentracije glikozida u plazmi.

Mifepriston

NSAIL ne treba da se primenjuju u periodu od 8 do 12 dana nakon primene mifepristona, jer NSAIL mogu da oslabe dejstvo mifepristona.

Snažni CYP2C9 inhibitori

Savetuje se oprez prilikom istovremene primene diklofenaka sa snažnim CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalne koncentracije i bioraspoloživosti diklofenaka, usled inhibicije njegovog metabolizma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeni efekat na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na postojanje povećanog rizika od pobačaja i/ili srčane malformacije i gastroshize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%.

Veruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do češće pojave pre- i post-implantacionog gubitka i veće embriofetalne smrtnosti.

Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljene su kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina za vreme organogeneze. Ukoliko se diklofenak primenjuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju ili za vreme prvog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu i trajanje terapije svesti na minimum.

Za vreme trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod fetusa mogu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaja funkcije bubrega, koja može progredirati do renalne insuficijencije sa oligohidramnionom.

Kod majke i neonatusa na kraju trudnoće može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog efekta koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama,
- inhibicije kontrakcija uterusa, što rezultira odlaganjem ili produženjem porođaja.

Zbog toga je primena diklofenaka kontraindikovana za vreme trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Kao i drugi NSAIL, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Da bi se izbegla potencijalna neželjena dejstva kod odojčeta ne preporučuje se primena diklofenaka u toku dojenja (videti odeljak 5.2).

Plodnost kod žena

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može negativno da utiče na plodnost kod žena, pa se njegova primena ne preporučuje kod onih koje žele da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju poteškoća da ostanu u drugom stanju ili su podvrgnute ispitivanju steriliteta, treba razmotriti prestanak primene diklofenaka. Videti takođe odeljak 4.4, deo koji se odnosi na plodnost kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti kod kojih se tokom upotrebe NSAIL jave smetnje vida, vrtoglavica, vertigo, somnolencija, poremećaji na nivou centralnog nervnog sistema, pospanost ili zamor, ne treba da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema učestalosti javljanja, počevši od najčešćih, mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene leka.

Tabela 1

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma retka</i>	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Retka</i>	Hipersenzitivnost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
<i>Veoma retka</i>	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Veoma retka</i>	Dezorijentacija, depresija, nesanica, košmari, iritabilnost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Česta</i>	Glavobolja, vrtoglavica.
<i>Retka</i>	Somnolencija, zamor.
<i>Veoma retka</i>	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaji čula ukusa, cerebrovaskularni poremećaji.
<i>Nepoznata učestalost</i>	Konfuzija, halucinacije, poremećaj senzibiliteta, osećaj slabosti.
Poremećaji oka	
<i>Veoma retka</i>	Smetnje vida, zamućen vid, diplopija.
<i>Nepoznata učestalost</i>	Optički neuritis.
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Česta</i>	Vertigo.
<i>Veoma retka</i>	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
<i>Povremena*</i>	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima.
Vaskularni poremećaji	
<i>Veoma retka</i>	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Retka</i>	Astma (uključujući dispneu).
<i>Veoma retka</i>	Pneumonitis.
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Česta</i>	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, anoreksija.
<i>Retka</i>	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragična dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad sa smrtnim ishodom naročito kod starijih osoba).
<i>Veoma retka</i>	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaj ezofagusa, intestinalne strikture, pankreatitis.
<i>Nepoznata učestalost</i>	Ishemijski kolitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Česta</i>	Povećane vrednosti transaminaza.
<i>Retka</i>	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre.
<i>Veoma retka</i>	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Česta</i>	Osip.
<i>Retka</i>	Urtikarija.
<i>Veoma retka</i>	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov</i> sindrom), ekfolijativni dermatitis, opadanje kose, fotosenzitivne reakcije na koži, purpura, alergijska purpura, pruritus.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Veoma retka</i>	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Veoma retka</i>	Impotencija.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Retka</i>	Edem.

**Učestalost reflektuje podatke nakon dugotrajne upotrebe velikih doza (150 mg/dan).*

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povezana sa povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događanja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) (videti odeljke 4.3 i 4.4.).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Ne postoji tipična klinička slika predoziranja diklofenakom. Simptomi predoziranja su glavobolja, mučnina, povraćanje, epigastrični bol, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, dezorijentacija, ekscitacija, koma, pospanost, tinitus, gubitak svesti ili konvulzije. Kod ozbiljnog trovanja, mogu nastati akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje jetre.

Terapija

Terapijske mere kod akutnog trovanja NSAIL, uključujući i diklofenak, uglavnom obuhvataju suportivne mere i simptomatsko lečenje. Suportivne mere i simptomatsku terapiju treba primenjivati u slučaju nastanka komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i depresija disanja.

Specifične mere, kao što su forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija, ne ubrzavaju eliminaciju NSAIL, uključujući diklofenak, jer se u velikom procentu vezuju za proteine plazme i imaju ekstenzivni metabolizam.

Kod unosa potencijalno toksičnih doza preporučuje se primena aktivnog uglja, dok se kod unosa potencijalno fatalnih toksičnih doza preporučuje dekontaminacija želuca (npr. povraćanje, gastrična lavaža).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati sirćetne kiseline i srodne supstance.

ATC šifra: M01AB05

Mehanizam dejstva

Diklofenak-natrijum je nesteroidni lek sa izraženim analgetičkim/antiinflamatorni dejstvom. On je inhibitor prostaglandin sintetaze (ciklooksigenaze).

Diklofenak-natrijum u *in vitro* uslovima ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici, u koncentracijama ekvivalentnim onima koje se postižu kod ljudi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije se postižu nakon 4 sata i iznose $0,508 \pm 0,185$ mikrogram/mL. Lek Diklofenak Forte HF je tableta sa modifikovanim oslobađanjem i nakon 24 sata od primene leka se postižu koncentracije leka u plazmi od 13 nanograma/mL (40 nanomola/L). Hrana nema uticaja na resorpciju leka.

Bioraspoloživost

Sistemska raspoloživost diklofenaka iz ove formulacije je oko 82% od one koja se postiže nakon primene iste doze leka u obliku film tableta (moguće zbog metabolizma prvog prolaza). Kod tableta sa modifikovanim oslobađanjem se postižu manje koncentracije leka od onih nakon primene iste doze u obliku film tableta sa trenutnim oslobađanjem.

Farmakokinetika se ne menja nakon ponovljene primene leka. Do akumulacije leka ne dolazi ukoliko se diklofenak dozira u skladu sa preporukama.

Distribucija

Diklofenak se u velikom procentu vezuje za proteine plazme (99,7%), uglavnom za albumine (99,4%). Diklofenak prodire u sinovijalnu tečnost, gde se maksimalne koncentracije postižu 2 - 4 sata nakon postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi. Poluvreme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi 3 - 6 sati. Dva sata nakon postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, koncentracije aktivne supstance su veće u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi i ostaju veće tokom 12 sati.

Diklofenak je izmeren u maloj koncentraciji (100 nanogram/mL) u majčinom mleku. Procenjeno je da odojče mlekom dobija približno dozu od 0,03 mg/kg/dan (videti odeljak 4.6).

Metabolizam

Biotransformacija leka se odvija manjim delom glukuronizacijom celog molekula, uglavnom pojedinačnom i višestrukom hidrosilacijom i metoksilacijom, nakon čega nastaje nekoliko fenolnih metabolita od kojih se najveći deo konvertuje u konjugate glukuronske kiseline. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjoj meri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi iznosi 263 ± 56 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 1 - 2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, takođe imaju kratko poluvreme eliminacije iz plazme, koje iznosi 1 - 3 sata.

Oko 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronskih konjugata glavnog molekula i njegovih metabolita, koji su takođe većim delom konvertovani u glukuronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se izlučuje u obliku metabolita preko žuči i fecesom.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe: ne postoje značajne razlike u resorpciji, metabolizmu i izlučivanju kod starijih osoba.

Kod 5 starijih pacijenata, nakon i.v. infuzije u trajanju od 15 minuta, za razliku od mladih zdravih ispitanika, zabeleženo je povećanje koncentracije u plazmi za 50%.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije diklofenaka kod primene jedne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. Kod klirensa kreatinina < 10 mL/min, ravnotežne koncentracije hidroksi metabolita u plazmi su oko 4 puta veće nego kod zdravih osoba, ali se oni u osnovi izlučuju putem žuči.

Pacijenti sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom ili kompenzovanom cirozom jetre kinetika i metabolizam diklofenaka je slična kao kod pacijenata bez oboljenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema navedenih.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

- Saharoza
- Cetilalkohol
- Magnezijum-stearat
- Talk
- Povidon K 25
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga tablete

- Hipromeloza 3cp
- Talk
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 6000
- Polisorbat 80
- FDC Yellow No 6 lack (E110)
- Cochenillerotlack (E124)
- Brownlack (E110+E122+E151)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVdC/Al blister sa po 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00786-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.11.1991.
Datum poslednje obnove dozvole: 07.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.