

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diclofenac-retard, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 100 mg diklofenak-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Okrugle film tablete boje breskve.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ublažavanje svih stepena bolova i inflamacije u širokom opsegu stanja.

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 posledica traume, uključujući frakture, bol u donjem delu leđa, uganuća, istegnuća, dislokacije, ortopedske, stomatološke i druge manje hirurške intervencije;
- 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 menorigija;
- akutnog gihta.

4.2. Doziranje i način primene

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Tablete treba progutati cele sa dovoljnom količinom tečnosti, poželjno uz obroke i ne smeju se deliti niti žvakati.

Odrasli

Preporučena početna dnevna doza je 100 do 150 mg diklofenaka, koja se primenjuje kao 1 tableta sa produženim oslobađanjem od 100 mg ili 2 tablete sa produženim oslobađanjem od 75 mg. Potrebna doza može biti primenjena korišćenjem kombinacije različitih farmaceutskih oblika npr. tablete i supozitorije.

Preporučena maksimalna dnevna doza iznosi 150 mg.

Kod blažih slučajeva, kao i kod dugotrajne terapije, 75 do 100 mg dnevno je obično dovoljno.

U slučajevima kada su simptomi najizraženiji tokom noći ili ujutru, poželjno je da se lek Diclofenac-retard,

100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem, uzimaju uveče.

**U slučaju potrebe za korišćenjem doze od 75 mg ili drugog farmaceutskog oblika, koristiti odgovarajući lek dostupan na tržištu Republike Srbije.*

Deca i adolescenti

Zbog svoje jačine, Diclofenac-retard, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem nisu pogodne za upotrebu kod dece i adolescenata.

Stariji pacijenti (starosti \geq 65 godina)

Iako farmakokinetika diklofenaka nije promenjena u klinički značajnom rasponu kod starijih pacijenata, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba koristiti sa posebnim oprezom kod onih pacijenata koji su generalno podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod slabijih starijih pacijenata ili kod onih sa malom telesnom masom (videti takođe odeljak 4.4). Procenu 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 (videti odeljak 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 primeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (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 se stoga ne može dati specifična preporuka vezana za podešavanje doze.

Preporučuje se oprez pri primeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3. i 4.4).

Procenu efikasnosti terapije treba vršiti u redovnim intervalima i prekinuti je ukoliko se ne uoči poboljšanje ili dođe do pojave intolerancije.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivni gastrični ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezana sa prethodnom upotrebom NSAIL. Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/hemoragija u istoriji bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Insuficijencija jetre.
- Hronična bolest bubrega petog stepena (GFR < 15 /min/1,73 m²).
- Ustanovljena kongestivna srčana insuficijencija (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), diklofenak je takođe kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je nakon upotrebe acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL došlo do pojave astme, urtikarije ili akutnog rinitisa (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i informacije o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima koje su date u nastavku).

Istovremenu upotrebu diklofenaka i drugih NSAIL za sistemsku primenu, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba izbegavati zbog odsustva bilo kojeg dokaza koji ukazuje na prednosti sinergizma i moguće pojave aditivnih neželjenih dejstava.

Diklofenak iz elementarnih medicinskih razloga treba upotrebljavati sa oprezom kod starijih osoba, posebno kod slabijih starijih pacijenata ili kod onih sa malom telesnom masom.

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može maskirati znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamskih svojstava.

Upotreba diklofenak-natrijuma može smanjiti plodnost žena te se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju teškoća sa začećem ili kod kojih je u toku utvrđivanje uzroka steriliteta treba razmotriti ukidanje diklofenak-natrijuma iz terapije.

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija koji mogu imati smrtni ishod, prijavljeni su tokom primene svih NSAIL, uključujući i diklofenak i mogu se javiti u bilo koje vreme u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Njihove posledice su obično ozbiljnije kod starijih osoba. Ukoliko se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija jave u toku terapije diklofenakom, treba obustaviti primenu ovog leka.

Kao i kod svih NSAIL, uključujući diklofenak, pažljiv medicinski nadzor je obavezan i poseban oprez je potreban pri propisivanju diklofenaka pacijentima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje ili sa gastričnim ili intestinalnim ulceracijama, krvarenjem ili perforacijom u istoriji bolesti (videti odeljak 4.8). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa povećanjem doze NSAIL kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ukoliko su praćeni komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije (videti odeljak 4.3). Kod starijih osoba je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom.

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

Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata kojima je neophodna istovremena primena lekova koji sadrže male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji bi mogli da povećaju gastrointestinalni rizik (videti informacije u nastavku i odeljak 4.5), treba razmotriti kombinovanu primenu lekova sa protektivnim dejstvom (npr. inhibitori protonske pumpe ili misoprostol).

Pacijente sa gastrointestinalnom toksičnošću u istoriji bolesti, posebno starije osobe, treba savetovati da prijave svaku pojavu bilo kog neuobičajenog abdominalnog simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama terapije. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od pojave ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (videti odeljak 4.5).

Potreban je pažljiv medicinski nadzor i oprez kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću zbog mogućeg pogoršanja njihovog stanja (videti odeljak 4.8).

NSAIL, uključujući diklofenak, mogu biti u vezi sa povećanim rizikom probijanja gastrointestinalnih anastomoza. Lekarski nadzor i oprez je neophodan pri upotrebi diklofenaka nakon gastrointestinalne hirurgije.

Dejstvo na jetru

Potreban je pažljiv medicinski nadzor u slučaju propisivanja diklofenaka pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, zbog mogućeg pogoršanja njihovog stanja.

Kao i kod drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do povećanja vrednosti jednog ili više enzima jetre. Tokom produžene terapije diklofenakom, potrebno je preventivno redovno praćenje funkcije jetre. U slučaju da poremećene vrednosti testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršavaju, ukoliko se razviju klinički simptomi

ili znaci koji odgovaraju oboljenju jetre ili ako dođe do pojave drugih reakcija (npr. eozinofilija, osip), treba obustaviti primenu diklofenaka. Pri upotrebi diklofenaka može se javiti hepatitis bez prodromalnih simptoma.

Kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom potreban je oprez s obzirom da diklofenak može biti okidač za napad.

Dejstvo na bubrege

S obzirom da je prijavljivana pojava retencije tečnosti i edema povezana sa terapijom NSAIL, uključujući diklofenak, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije srca ili bubrega, pacijenata sa hipertenzijom u istoriji bolesti, starijih osoba, pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima ili lekovima koji mogu značajno uticati na funkciju bubrega, kao i kod pacijenata sa značajnim smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti iz bilo kog razloga, npr. pre ili nakon velike hirurške intervencije (videti odeljak 4.3). Kada se diklofenak koristi u ovim slučajevima preporučuje se praćenje funkcije bubrega kao mera predostrožnosti. Obustava terapije je obično praćena oporavkom do stanja koje je postojalo pre početka terapije.

Dejstva na kožu

Ozbiljne kožne reakcije, neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljivane su veoma retko prilikom upotrebe lekova iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak (videti odeljak 4.8). Izgleda da je najveći rizik za pojavu ovih reakcija na samom početku terapije; u većini slučajeva početak ovih reakcija je u toku prvog meseca terapije. Treba obustaviti upotrebu diklofenaka pri prvoj pojavi kožnog osipa, lezija mukoze ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Kao i kod drugih NSAIL, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, mogu se retko javiti sa diklofenakom, bez ranijeg izlaganja leku. Reakcije preosetljivosti se takođe mogu razviti u *Kounis*-ov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može rezultirati infarktom miokarda. Simptomi ovakvih reakcija mogu uključivati bol u grudima koji nastaje u vezi sa alergijskom reakcijom na diklofenak.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Adekvatno praćenje i savetovanje je potrebno kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA – 1) u istoriji bolesti, s obzirom da su prijavljivani slučajevi retencije tečnosti i edema povezani sa terapijom NSAIL.

Klinička studija i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg dnevno) i u toku dužeg perioda, može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara).

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA – 1) i pacijenti sa značajnim faktorima rizika od pojave kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) treba da budu na terapiji diklofenakom samo nakon pažljive procene. Kako se kardiovaskularni rizici pri upotrebi diklofenaka mogu povećati sa dozom i dužinom terapije, potrebno je koristiti najkraće moguće vreme terapije i najmanju efektivnu dnevnu dozu. Potreba pacijenta za ublažavanjem simptoma i odgovor na terapiju treba da budu periodično ponovo procenjivani.

Pacijente treba podsećati da prate pojavu znakova i simptoma ozbiljnih arteriotrombotičkih događaja (npr. bol u grudima, kratak dah, slabost, nerazgovetan govor) koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijenta treba savetovati da se odmah obrati lekaru u slučaju pojave gore navedenog događaja.

Hematološka dejstva

Kao i sa drugim NSAIL, i kod produžene terapije diklofenakom preporučuje se praćenje krvne slike. Kao i drugi NSAIL, diklofenak može privremeno da inhibira agregaciju trombocita. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze.

Postojeća astma

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/astma uzrokovana analgeticima), *Quincke* edem ili urtikarija, su češći nego kod drugih pacijenata. Zato 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: kod svih pacijenata koji su na terapiji NSAIL treba preventivno pratiti, kao mere predostrožnosti, npr. funkciju bubrega, funkciju jetre (može doći do povećanja vrednosti enzima jetre) i krvnu sliku. Ovo je posebno značajno kod starijih.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Navedene interakcije obuhvataju one koje su primećene pri primeni tableta sa produženim oslobađanjem i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

CYP2C9 inhibitori: preporučuje se oprez pri istovremenom propisivanju diklofenaka sa snažnim CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), jer usled inhibicije metabolizma diklofenaka može doći do značajnog povećanja njegovih maksimalnih koncentracija u plazmi i izloženosti diklofenaku.

CYP2C9 induktori: preporučuje se oprez kada se u isto vreme propisuje diklofenak i CYP2C9 induktori (kao što je rifampicin), koje može rezultirati značajnim smanjenjem koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

Litijum: ukoliko se koriste istovremeno, diklofenak može povećati koncentraciju litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje nivoa litijuma u serumu.

Digoksin: ukoliko se koriste istovremeno, diklofenak može povećati koncentracije digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: kao i sa drugim NSAIL, istovremena upotreba diklofenaka sa diureticima ili antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može dovesti do smanjenja njihovog antihipertenzivnog dejstva. Zato, ovu kombinaciju lekova treba primenjivati sa oprezom i periodično pratiti krvni pritisak kod pacijenata, posebno kod starijih. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i potrebno je razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga, posebno kod diuretika i ACE inhibitora zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin: diklofenak, kao i drugi NSAIL, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina usled njegovog dejstva na prostaglandine bubrega. Zbog toga je potrebno davati diklofenak u dozama manjim od onih koje bi bile korišćene kod pacijenata koji ne primaju ciklosporin.

Lekovi koji uzrokuju hiperkalemiju: istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom može biti povezana sa povećanom koncentracijom kalijuma u serumu, zbog čega je potrebno često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Hinolonski antibiotici: prijavljeni su izolovani slučajevi konvulzija koje su možda mogle biti posledica istovremene primene hinolona i NSAIL.

Očekivane interakcije koje treba razmotriti

Ostali NSAIL i kortikosteroidi: istovremena primena diklofenaka i drugih sistemskih NSAIL ili kortikosteroida može povećati rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (videti odeljak 4.4). Istovremena terapija sa acetilsalicilnom kiselinom smanjuje koncentracije oba leka u plazmi, mada nije poznat klinički značaj.

Antikoagulansi i antiagregacioni lekovi: preporučuje se oprez s obzirom da istovremena primena može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako klinička istraživanja ne ukazuju da diklofenak utiče na delovanje antikoagulanasa, NSAIL mogu pojačati dejstva antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). Takođe postoje izveštaji o povećanom riziku od krvarenja kod pacijenata na istovremenoj terapiji diklofenakom i

antikoagulansima. Iz tog razloga preporučuje se pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI): istovremena primena sistemskih NSAIL, uključujući diklofenak, i SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici: kliničke studije su pokazale da se diklofenak može davati zajedno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi hipoglikemijskih i hiperglikemijskih dejstava koji su zahtevali promene doziranja antidijabetika tokom terapije diklofenakom. Iz ovog razloga, preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi kao mera predostrožnosti tokom istovremene terapije.

Metotreksat: diklofenak može da inhibira renalni tubularni klirens metotreksata, čime se povećava koncentracija metotreksata. Preporučuje se oprez kada se NSAIL, uključujući diklofenak, primenjuju u periodu kraćem od 24 sata pre ili nakon terapije metotreksatom, s obzirom da može doći do povećanja koncentracije metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti.

Holestipol i holestiramin: ovi lekovi mogu indukovati odlaganje ili smanjenje resorpcije diklofenaka. Zato se preporučuje primena diklofenaka najmanje 1 sat pre ili 4-6 sati nakon primene holestipola/holestiramina.

Fenitoin: kada se fenitoin koristi istovremeno sa diklofenakom, preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi usled očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Smatra se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka pre i posle implantacije i embriofetalne smrtnosti.

Dodatno, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljivana je kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. U toku prvog i drugog trimestra trudnoće ne treba primenjivati diklofenak, osim u slučajevima kada je očigledno da je to neophodno. Ukoliko se diklofenak primenjuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju, ili u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju efektivnu dozu u toku najkraćeg vremenskog perioda.

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

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom);
- poremećaja funkcije bubrega, koji se može pogoršati do insuficijencije bubrega sa oligohidramnionom;

Primena inhibitora sinteze prostaglandina kod majke na kraju trudnoće i novorođenčeta može da prouzrokuje:

- moguće produženje vremena krvarenja, antiagregaciono dejstvo koje se može javiti čak i pri primeni veoma malih doza;
- inhibiciju kontrakcije uterusa, što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Posledično, primena diklofenak je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Kao i drugi NSAIL, diklofenak prelazi u majčino mleko, ali u malim količinama. Diklofenak ne treba primenjivati u toku dojenja kako bi se izbegla neželjena dejstva na odojče.

Plodnost

Kao i sa drugim NSAIL, upotreba diklofenaka može negativno da utiče na plodnost žena pa se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili kod kojih je u toku utvrđivanje uzroka steriliteta treba razmotriti ukidanje diklofenaka iz terapije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente koji u toku terapije NSAIL osećaju vrtoglavicu, vertigo, somnolenciju ili druge smetnje centralnog nervnog sistema, uključujući vizuelne smetnje, treba savetovati da ne upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanog prijavljivanja ili literaturnih slučajeva (Tabela 1) su prikazana prema MedRA sistemu klasifikacije. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, pri čemu je najučestalija navedena kao prva. Unutar svake grupe, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti pojavljivanja svake neželjene reakcije je bazirana na sledećoj konvenciji (CIOMS III):

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($<1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće primećeni neželjeni događaji su gastrointestinalne prirode. Može se javiti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, krv u stolici, povraćanje krvi, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4) su prijavljeni nakon primene diklofenaka. Ređe je bio primećen gastritis.

Naredna tabela sa neželjenim dejstvima uključuje ona koja su prijavljena sa diklofenak tabletama sa produženim oslobađanjem i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka, bilo pri kratkotrajnoj ili dugotrajnoj upotrebi.

Tabela 1	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku anemiju i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Veoma retko	Angioedem (uključujući edem lica)
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retko	Dezorijentacija, depresija, insomnija, noćne more, iritabilnost, psihotični poremećaj
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, vrtoglavica
Retko	Somnolencija
Veoma retko	Parestezije, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, disgeuzija (poremećaji ukusa), cerebrovaskularni događaj
Poremećaji oka	
Veoma retko	Poremećaji vida (zamagljeni vid, diplopija)
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vertigo
Veoma retko	Tinitus, oštećenje sluha

Kardiološki poremećaji	
Povremeno* Nepoznata učestalost	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima <i>Kounis-ov sindrom</i>
Vaskularni poremećaji	
Veoma retko	Hipertenzija, vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko	Astma/bronhospazam (uključujući dispneu)
Veoma retko	Pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, bol u abdomenu, flatulencija, smanjenje apetita
Retko	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, dijareja, hemoragična melena, gastrointestinalni ulkus (sa ili bez krvarenja ili perforacije)
Veoma retko	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, problemi sa ezofagusom, intestinalna sužavanja nalik dijafragmi, pankreatitis
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećanje vrednosti transaminaza
Retko	Hepatitis, sa ili bez žutice, poremećaj funkcije jetre
Veoma retko	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Retko	Urtikarija
Veoma retko	Bulozni dermatitis, ekcem, eritem, multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> , toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>), ekfolijativni dermatitis, alopecija, fotosenzitivna reakcija, purpura, alergijska purpura, <i>Henoch-Schonlein</i> purpura, pruritus
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retko	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefritički sindrom, tubulointersticijalni nefritis, bubrežna papilarna nekroza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Retko	Edem

*Učestalost zasnovana na podacima dugotrajne terapije velikom dozom (150 mg/dan).

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju na povećani rizik od arterijskih trombotičnih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) koji su povezani sa upotrebom diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg dnevno) i pri dugotrajnoj terapiji (videti odeljke 4.3. i 4.4).

Prijavljeni su slučajevi pojave edema, hipertenzije i srčane insuficijencija povezani sa terapijom NSAIL.

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. Predoziranje može izazvati simptome kao što su povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, tinitus ili konvulzije. U slučaju događaja ozbiljnog trovanja moguća je akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje jetre.

Terapijske mere

Lečenje pri akutnom trovanju NSAID, uključujući diklofenak, se u osnovi sastoji od primene suportivnih mera i simptomatskog lečenja. Suportivne mere i simptomatsko lečenje treba primeniti u slučaju komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaj i depresija disanja.

Posebne mere kao što je forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija su verovatno neefikasne u ubrzavanju eliminacije NSAID, uključujući diklofenak, zbog njihovog velikog procenta vezivanja za proteine plazme i opsežnog metabolizma.

Nakon unosa potencijalno toksičnih doza može se razmotriti upotreba aktivnog uglja, a nakon unošenja doza koje su potencijalno opasne po život potrebno je uraditi dekontaminaciju želuca (npr. povraćanje, gastrična lavaža).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: M01AB05

Mehanizam dejstva

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

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

Farmakodinamsko dejstvo

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, diklofenak brzo olakšava spontani bol i bol u toku kretanja i umanjuje oticanje u inflamaciji i edem rane.

Diclofenac-retard, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem su posebno pogodne za pacijente kod kojih je dnevna doza od 100 mg odgovarajuća kliničkoj slici. Mogućnost propisivanja leka kroz jednu dnevnu dozu

značajno pojednostavljuje dugotrajnu terapiju i pomaže da se izbegnu moguće greške u doziranju.

Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o upotrebi diklofenaka u terapiji juvenilnog reumatoidnog artritisa (eng. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*, JRA)/juvenilnog idiopatskog artritisa (eng. *Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA) kod pedijatrijskih pacijenata. U randomizovanoj, dvostruko slepoj, dvonedeljnoj, paralelnoj studiji kod dece uzrasta od 3 do 15 godina sa JRA/JIA, efikasnost i bezbednost dnevne doze od 2-3 mg/kg telesne mase diklofenaka je poređena sa acetilsalicilnom kiselinom (50-100 mg/kg telesne mase na dan) i placebo, sa po 15 pacijenata u svakoj grupi. U opštoj proceni pokazano je poboljšanje kod 11 od 15 pacijenata na terapiji diklofenakom, 6 od 12 pacijenata na terapiji acetilsalicilnom kiselinom i 4 od 15 pacijenata na placebo, sa razlikom koja je od statističkog značaja ($p < 0,05$). Broj pacijenata sa osetljivošću zglobova (eng. *tender joints*) se smanjio pri terapiji diklofenakom i acetilsalicilnom kiselinom, ali se povećao kod pacijenata na placebo. U drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, šestonedeljnoj, paralelnoj studiji kod dece uzrasta 4-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg telesne mase, $n=22$) je bila uporediva sa efikasnošću indometacina (dnevna doza 2-3 mg/kg telesne mase, $n=23$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Na osnovu vrednosti nepromenjenog diklofenaka izlučenog u urinu (eng. *urinary recovery*) i njegovih hidroksilovanih metabolita, ista količina diklofenaka se oslobađa i resorbuje iz leka Diclofenac-retard, tableta sa produženim oslobađanjem i gastrorezistentnih tableta. Međutim, prosečna sistemska raspoloživost diklofenaka iz leka Diclofenac-retard, tableta sa produženim oslobađanjem je 82% od one koja se postiže primenom iste doze diklofenaka u obliku gastrorezistentnih tableta (moguće usled stepena oslobađanja koji zavisi od metabolizma prvog prolaza). Usled sporijeg oslobađanja aktivne supstance iz Diclofenac-retard, tableta sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije koje se postižu su niže od onih koje su primećene nakon primene gastrorezistentnih tableta.

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

Hrana nema klinički značajan uticaj na resorpciju i sistemska raspoloživost leka Diclofenac-retard, 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 primene leka Diclofenac-retard, 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 primene iznosi oko polovine PIK postignute primenom ekvivalentne doze parenteralnim putem.

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

Resorbovana količina je linearno srazmerna primenjenoj dozi.

Farmakokinetičke osobine se ne menjaju nakon ponovljene primene. U toku primene leka u preporučenim doznim intervalima ne dolazi do akumulacije leka.

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 vrednosti u plazmi. Prividno poluvreme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi 3-6 sati. Dva sata nakon dostizanja maksimalnih vrednosti u plazmi, koncentracije aktivne supstance u sinovijalnoj tečnosti su već više od onih u plazmi, i ostaju veće do 12 sati.

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

Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka se odvija delimično kroz glukuronizaciju nepromenjenog molekula, ali uglavnom pojedinačnom i višestrukum hidroksilacijom 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 meri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupan sistemski klirens diklofenaka iz plazme iznosi 263 ± 56 mL/min (srednja vrednost SD). 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 nepromenjenog molekula i u obliku metabolita, od kojih je većina takođe prevedena u glukuronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se eliminiše u obliku metabolita putem žuči u feces.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nisu uočene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu ili ekskreciji leka koje su zavisne od godina starosti, osim što su kod pet starijih pacijenata nakon i.v. infuzije u trajanju od 15 minuta zabeležene za 50% veće koncentracije u plazmi u odnosu na one koje se očekuju kod mladih zdravih ispitanika.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ne može se doneti zaključak o akumulaciji neizmenjene aktivne supstance iz kinetike nakon primene pojedinačne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. U slučaju kada je klirens kreatinina manji od 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 oboljenjem jetre

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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 plodnost mužjaka i ženki pacova. Izuzev minimalnih uticaja na fetus kod primene doza toksičnih za ženu, nije bilo uticaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomka.

Primena NSAIL (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju kod kunića, implantaciju i placentaciju 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 posledice ove grupe inhibitora sinteze prostaglandina (videti odeljke 4.3 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
hidroksipropilceluloza;
natrijum-skrobglikolat (tip A);
povidon;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
talk.

Omotač tablete:

hipromeloza;
makrogol 400;
titan-dioksid;
talk;
gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);
gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Alu blister koji sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 tableta sa produženim 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

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00494-21-002

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

Datum prve dozvole: 18.08.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.