

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diklofen[®], 100 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 113, 64 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i starije osobe:

Za ublažavanje bola i inflamacije različitog intenziteta koji prate veliki broj stanja, uključujući:

- Stanja povezana sa artritismom: reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozirajući spondilitis, akutni giht,
- Akutne mišićno-skeletne poremećaje kao što su periartritis (na primer „smrznuto rame“), tendinitis, tenosinovitis, burzitis,
- Druga bolna stanja koja nastaju kao posledica traume, uključujući frakture, lumbalni bol, istegnuća, uganuća, dislokacije, ortopedske, stomatološke i druge manje hirurške intervencije.

Deca:

Primena leka Diklofen se ne preporučuje kod dece.

4.2. Doziranje i način primene

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

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Odrasli:

Uobičajena doza je 1 tableta dnevno. Tabletu progutati celu, sa dovoljnom količinom tečnosti, najbolje tokom obroka.

Preporučena maksimalna dnevna doza diklofenaka je 150 mg.

Posebne grupe pacijenata:

Starije osobe:

Iako farmakokinetika diklofenaka nije klinički značajno izmenjena kod starijih pacijenata, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba sa posebnim oprezom koristiti kod ove grupe pacijenata, jer su podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje korišćenje najniže efektivne doze kod iznemoglih starijih pacijenata ili onih sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.4) i njihovo praćenje, zbog mogućnosti pojave gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije sa NSAIL.

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 bubrežne funkcije, pa nije moguće dati odgovarajuće preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom davanja diklofenaka pacijentima 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 nije moguće dati odgovarajuće preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom davanja diklofenaka pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Primena leka Diklofen se ne preporučuje kod dece.

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, povezani sa prethodnom upotrebom NSAIL,
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u istoriji bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja),
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6),
- Teška insuficijencija jetre, bubrega ili srca (videti odeljak 4.4),
- Kao i drugi NSAIL, diklofenak je takođe kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je nakon primene ibuprofena, acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL, došlo do pojave napada astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa.
- Dijagnostikovana kongestivna srčana insuficijencija (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru korišćenjem najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2, kao i gastrointestinalni i kardiovaskularni rizik u nastavku teksta).

Istovremenu upotrebu diklofenaka sa sistemskim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba izbegavati zbog odsustva bilo kakvih dokaza koji ukazuju na prednosti sinergizma, a postojanja potencijalnog rizika od dodatnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

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

Kao i kod upotrebe drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do pojave alergijskih reakcija kao što su anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, i bez prethodne izloženosti leku (videti odeljak 4.8).

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može da maskira znake i simptome infekcije, zbog svojih farmakodinamskih svojstava.

Lek Diklofen sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Gastrointestinalna dejstva:

Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, melena), ulceracije ili perforacije, koje mogu biti fatalne, su prijavljene sa svim NSAIL, uključujući diklofenak i mogu da nastanu u bilo koje vreme tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnom pojavom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Mogu imati mnoge teže posledice kod starijih osoba. Ukoliko za vreme primene diklofenaka dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, treba obustaviti primenu leka.

Kao i sa ostalim NSAIL, uključujući diklofenak, neophodan je strog medicinski nadzor i poseban oprez pri propisivanju diklofenaka kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje ili kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o gastričnim ili intestinalnim ulceracijama, krvarenju ili perforaciji (videti odeljak 4.8). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći sa povećanjem doza NSAIL, uključujući diklofenak, kao i kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ukoliko je bio praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije.

Kod starijih osoba postoji povećan rizik od pojave neželjenih reakcija NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koje mogu da budu fatalne (videti odeljak 4.2).

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

Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata kod kojih je neophodna istovremena upotreba lekova koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu u malim dozama ili lekova koji mogu povećati rizik od gastrointestinalnih poremećaja, treba razmotriti kombinovanu terapiju protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe). (Videti odeljak 4.5).

Pacijente sa gastrointestinalnom toksičnošću u istoriji bolesti, naročito ukoliko su to starije osobe, treba savetovati da prijave bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja kao što su sistemski kortikosteroidi, antikoagulantni lekovi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin-reuptake inhibitors*, SSRI) ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

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

Dejstva na jetru:

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

Kao i kod primene drugih NSAIL, i tokom primene diklofenaka može doći do porasta vrednosti jednog ili više enzima jetre. Tokom produžene terapije diklofenakom, redovno praćenje pokazatelja funkcije jetre se preporučuje kao mera opreza.

Ukoliko se neuobičajene vrednosti enzima jetre održavaju ili pogoršavaju, ukoliko se javljaju klinički znaci ili simptomi oštećenja funkcije jetre ili nastaju druge reakcije (eozinofilija, osip), primenu diklofenaka treba prekinuti.

Hepatitis se može javiti tokom primene diklofenaka i bez prodromalnih simptoma.

Oprez je potreban kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom, s obzirom da primena diklofenaka može indukovati napad.

Dejstva na bubrege:

S obzirom da nakon primene NSAIL, uključujući i diklofenak, može doći do retencije tečnosti i pojave edema, preporučuje se poseban oprez prilikom primene diklofenaka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca ili bubrega, hipertenzijom u istoriji bolesti, starijih osoba, pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima ili lekovima koji mogu značajno da utiču na funkciju bubrega i kod pacijenata sa značajnim smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti bilo kog uzroka, npr. pre ili posle velikih hirurških zahvata (videti odeljak

4.3). U ovakvim slučajevima se pri primeni diklofenaka, kao mera predostrožnosti preporučuje praćenje bubrežne funkcije. Poremećaj bubrežne funkcije je najčešće reverzibilan nakon prekida primene diklofenaka.

Dejstva na kožu:

Kao i kod primene drugih NSAIL, veoma retko i tokom primene diklofenaka je prijavljena pojava ozbiljnih, ponekad fatalnih promena na koži, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (videti odeljak 4.8). Izgleda da najveći rizik postoji na početku terapije, i u većini slučajeva početak ovih reakcija je tokom prvog meseca terapije. Ukoliko dođe do pojave osipa na koži, lezija sluzokože ili drugih znakova preosetljivosti, terapiju diklofenakom treba odmah prekinuti.

SLE (sistemski eritemski lupus) i mešovita bolest vezivnog tkiva:

Kod pacijenata sa SLE i mešovitom bolešću vezivnog tkiva može biti povećan rizik od aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva:

Kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) terapiju diklofenakom treba započeti tek nakon pažljive procene. S obzirom da se kardiovaskularni rizik može povećati sa povećanjem doze i trajanja terapije, diklofenak treba primenjivati u najnižim efektivnim dnevnim dozama u najkraćem vremenskom periodu. Potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju, treba periodično ponovo procenjivati.

Odgovarajuće praćenje i medicinsko savetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL, uključujući i diklofenak.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u većim dozama (150 mg na dan) i tokom dugotrajne terapije, može biti povezana sa povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara).

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, ustanovljenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba da uzimaju diklofenak tek nakon pažljivog razmatranja.

Hematološka dejstva:

Tokom produžene primene diklofenaka, kao i drugih NSAIL, preporučuje se redovno praćenje krvne slike. Diklofenak može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita (videti Antikoagulansi u odeljku 4.5). Preporučuje se oprezno praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze, sklonošću ka krvarenju ili hematološkim poremećajima.

Postojeća astma:

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, otokom nazalne sluzokože (npr. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezane sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), je češća pojava neželjenih reakcija na NSAIL, poput egzacerbacije astme (tzv. astma usled intolerancije na analgetike/astma uzrokovana analgeticima), *Quincke*-ovog edema i urtikarije, nego kod ostalih pacijenata. Iz tog razloga je kod ovih pacijenata potreban poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje). Ovo se odnosi i na pacijente koji su alergični na druge supstance npr. sa promenama na koži, pruritusom ili urtikarijom.

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

Plodnost kod žena:

Upotreba diklofenaka može uticati na plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje se podvrgavaju ispitivanjima neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene diklofenaka (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Litijum: pri istovremenoj primeni, diklofenak može da utiče na porast koncentracija litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracija litijuma u serumu.

Digoksin: pri istovremenoj primeni, diklofenak može da utiče na porast koncentracija digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracija digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: pri istovremenoj primeni diklofenaka, kao i drugih NSAIL, sa diureticima i antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može da se smanji njihovo antihipertenzivno dejstvo putem inhibicije sinteze vazodilatatornih prostaglandina.

Zbog toga se preporučuje oprez prilikom 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 prilikom istovremene primene sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Lekovi za koje se zna da izazivaju hiperkalijemiju: istovremena primena lekova kao što su diuretici koji štede kalijum, ciklosporin, takrolimus ili trimetoprim može dovesti do porasta koncentracija kalijuma u serumu, zbog čega se preporučuje njegovo često kontrolisanje (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita: preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako izgleda da klinička ispitivanja nisu pokazala da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulantnih lekova, prijavljeni su izolovani slučajevi povećanog rizika od hemoragije kod pacijenata koji su istovremeno primali diklofenak i antikoagulantne lekove (videti odeljak 4.4). Zbog toga se kod ovih pacijenata zahteva pažljivo praćenje kako bi se otklonila svaka sumnja o eventualnoj potrebi za promenom 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 NSAIL ili kortikosteroida može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Treba izbegavati istovremenu primenu dva ili više nesteroidnih antiinflamatornih lekova (videti odeljak 4.4).

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): istovremena primena SSRI 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 koncentracije glukoze u krvi tokom istovremene terapije.

Metotreksat: diklofenak može inhibirati tubularni bubrežni klirens metotreksata i na taj način povećati koncentracije metotreksata. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAIL, uključujući diklofenak, primenjuju unutar 24 sata pre uzimanja metotreksata, jer može doći do porasta koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti. Prijavljeni su slučajevi ozbiljne toksičnosti pri primeni metotreksata i NSAIL, uključujući diklofenak, u razmaku unutar 24 sata. Ova interakcija je posledica akumulacije metotreksata usled oštećenja bubrežne ekskrecije zbog prisustva NSAIL.

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

Takrolimus: moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju istovremeno sa takrolimusom. To može biti posredovano antiprostaglandinskim dejstvom NSAIL i inhibitora kalcineurina u bubrežima.

Hinolonski antibakterijski lekovi: kao posledica interakcije između hinolona i NSAIL mogu se javiti konvulzije. One mogu da se jave kod pacijenata sa ili bez prethodnih epileptičnih napada ili konvulzija. 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 indukovati odlaganje 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 koncentracija glikozida u plazmi.

Mifepriston: NSAIL ne treba da se primenjuje tokom 8 - 12 dana nakon primene mifepristona, jer NSAIL mogu da oslabe dejstvo mifepristona.

Snažni inhibitori CYP2C9: preporučuje se oprez prilikom istovremenog propisivanja diklofenaka sa snažnim inhibitorima CYP2C9 (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalne koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku, usled inhibicije metabolizma diklofenaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na postojanje povećanog rizika od pobačaja i/ili srčanih malformacija i gastrohize 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 dužinom trajanja terapije. Kod eksperimentalnih životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanjem pre- i postimplantacionih gubitaka i embriofetalnog letaliteta.

Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljena je kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. Ukoliko se diklofenak primenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili za vreme prvog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju dozu i trajanje terapije svesti na minimum.

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

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

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

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

Posledično, primena diklofenaka je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Laktacija

Kao i drugi NSAIL, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Iz tog razloga, da bi se izbegla potencijalna neželjena dejstva na novorođenče, ne preporučuje se primena diklofenaka tokom perioda dojenja (videti odeljak 5.2).

Plodnost kod žena

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može negativno da utiče na plodnost kod žena i ne preporučuje se njeno primena kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili su podvrgnute ispitivanjima neplodnosti, treba razmotriti prestanak primene diklofenaka. Videti odeljak 4.4 deo Plodnost kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijentima kod kojih se tokom primene NSAIL jave smetnje vida, vrtoglavica, vertigo, somnolencija, poremećaji centralnog nervnog sistema, pospanost ili zamor, treba savetovati da ne upravljaju vozilima, niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, redosled se kreće od najozbiljnijih do najblažih, na sledeći način: veoma česta (> 1/10), česta (≥ 1/100, < 1/10), povremena (≥ 1/1000, < 1/100), retka (≥

1/10000, < 1/1000), veoma retka (< 1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva uključuju prijave tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene leka.

Tabela 1

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retka	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
Poremećaji imunskog sistema	
Retka	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
Veoma retka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retka	Dezorijentacija, depresija, nesаница, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica.
Retka	Somnolencija, zamor.
Veoma retka	Parestezije, poremećaji pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaji čula ukusa, cerebrovaskularni događaj.
Nepoznata učestalost	Konfuzija, halucinacije, senzorni poremećaji, osećaj slabosti.
Poremećaji oka	
Veoma retka	Poremećaji vida, zamućen vid, diplopija.
Nepoznata učestalost	Optički neuritis.
Poremećaji uha i labirinta	
Česta	Vertigo.
Veoma retka	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
Veoma retka	Palpitacije, bol u grudima, srčana insuficijencija, infarkt miokarda.
Vaskularni poremećaji	
Veoma retka	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retka	Astma (uključujući dispneu).
Veoma retka	Pneumonitis.
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, anoreksija.
Retka	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragična dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad fatalan, naročito kod starijih osoba).

Veoma retka	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaji, intestinalne strikture nalik dijafragmi, pankreatitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povišene vrednosti transaminaza.
Retka	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre.
Veoma retka	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	Osip.
Retka	Urtikarija.
Veoma retka	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov</i> sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotosenzitivna reakcija, purpura, alergijska purpura, pruritus.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retka	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Retka	Edem.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma retka	Impotencija.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u većim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povećava rizik od pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primer 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 mogu biti glavobolja, mučnina, povraćanje, epigastični bol, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, dezorijentacija,

ekscitacija, koma, pospanost, tinitus, gubitak svesti ili konvulzije. Kod teškog trovanja može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre.

Terapijske mere

Lečenje akutnog trovanja NSAIL-a, uključujući diklofenak, se prevashodno sastoji od suportivne i simptomatske terapije. Suportivne mere i simptomatsku terapiju treba primeniti u slučaju nastanka komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

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

Primena aktivnog uglja se može razmotriti posle unošenja potencijalno toksične doze leka, a gastrična dekontaminacija (npr. povraćanje, gastrična lavaža) posle unošenja potencijalno smrtonosne doze leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: M01AB05

Mehanizam dejstva

Diklofenak je nesteroidni lek sa izraženim analgetičkim/antiinflamatornim dejstvom. On je inhibitor prostaglandin sintetaze (ciklo-oksigenaze).

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ista količina aktivne supstance se oslobađa i resorbuje iz tableta sa produženim oslobađanjem i gastrorezistentnih tableta. Srednja vrednost maksimalnih koncentracija diklofenaka u plazmi se postiže nakon 4 sata, $0,508 \pm 0,185$ mikrograma/mL ($0,5$ mikrograma/mL= $1,6$ mikromola/L). Formulacija leka je tableta sa produženim oslobađanjem i koncentracije diklofenaka u plazmi od 13 nanograma/mL (40 nanomola/L) se može zabeležiti 24 sata nakon primene. Hrana ne utiče na resorpciju leka.

Bioraspoloživost

Sistemska raspoloživost diklofenaka iz ove formulacije iznosi približno 82% raspoloživosti koja se postigne primenom iste doze gastrorezistentnog oblika (verovatno zbog udela oslobođene aktivne supstance, koji zavisi od metabolizma prvog prolaza). Kao rezultat sporijeg oslobađanja aktivne supstance, maksimalne koncentracije u plazmi su niže nego pri primeni istih doza gastrorezistentnih tableta.

Farmakokinetika se ne menja nakon ponovljene primene. Ne dolazi do akumulacije, ukoliko se poštuje preporučeni interval doziranja. Nakon primene leka jednom dnevno, nivo diklofenaka u plazmi pred narednu dozu je oko 22 nanograma/mL (70 nanomola/L).

Distribucija

Diklofenak se vezuje $99,7\%$ za proteine plazme, najvećim delom za albumine ($99,4\%$).

Diklofenak prodire u sinovijalnu tečnost, gde se maksimalne koncentracije postižu $2-4$ sata nakon postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi. Prividno poluvreme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi $3-6$ sati. Dva sata nakon postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, koncentracije aktivne supstance su već više u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi, i ostaju više do 12 sati.

Diklofenak je u malim koncentracijama (100 nanograma/mL) detektovan u mleku kod jedne dojilje. Procenjena količina koju unese odojče putem majčinog mleka iznosi oko $0,03$ mg/kg/dnevno (videti odeljak 4.6).

Metabolizam

Biotransformacija diklofenaka se odvija manjim delom glukuronidacijom intaktnog molekula, a najvećim delom pojedinačnom i višestrukom hidrosilacijom i metoksilacijom, što ima za rezultat formiranje nekoliko fenolnih metabolita koji se najvećim delom konvertuju u konjugate glukuronida. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjem stepenu nego diklofenak.

Eliminacija

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

Oko 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronidnih konjugata intaktnog molekula i njegovih metabolita, koji su takođe većim delom konvertovani u glukuronidne konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se eliminiše u obliku metabolita preko žuči i fecesa.

Posebne kategorije pacijenata

Starije osobe: nisu uočene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu ili izlučivanju koje bi bile zavisne od životne dobi, osim što je kod 5 starijih pacijenata, nakon i.v infuzije u trajanju od 15 minuta, zabeleženo povećanje koncentracije u plazmi za 50% u odnosu na očekivane vrednosti kod mladih zdravih osoba.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ne dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance pri primeni jedne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. Kod klirensa kreatinina manjem od 10 mL/min, izračunate ravnotežne koncentracije hidroksi metabolita u plazmi su oko 4 puta veće nego kod zdravih osoba. Ipak, metaboliti se u potpunosti izlučuju putem žuči.

Pacijenti sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom ili nekompensovanom cirozom jetre kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao kod pacijenata bez oboljenja jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nema navedenih.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Hipromeloza (K-100 M),

Hipromeloza (K-4 M),

Saharozna,

Talk,

Magnezijum–stearat,

Film:

Hipromeloza E 5,

Glicerol,

Titan–dioksid (E171, C.I. 77891),

Gvožđe(III)–oksid, crveni (E172, C.I. 77491)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

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 blister od Alu/PVC trake i tvrde PVC trake sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 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

GALENICA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b.
Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01620-16-001

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

Datum prve dozvole: 04.04.1990.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.