

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diklofenak HF, 50 mg, gastrozistentna tableta
INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 50 mg diklofenak-natrijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 46,6 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Okrugle bikonveksne film tablete narandžaste boje, na prelomu skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i stariji:

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

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

Deca

Upotreba ovog leka se ne preporučuje 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).

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Odrasli

75 – 150 mg dnevno u dve ili tri podeljene doze.

Diklofenak HF, gastrozistentne tablete se ne mogu deliti, pa se doza od 75 mg ne može postići.

Maksimalna preporučena doza diklofenaka iznosi 150 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Iako farmakokinetika diklofenaka kod starijih pacijenata nije izmenjena u klinički značajnom obimu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod ove grupe pacijenata, jer su uopšteno podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod slabih starijih pacijenata ili kod osoba sa malom telesnom masom (videti takođe odeljak 4.4) i njihovo praćenje zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije NSAIL.

Oštećenje funkcije bubrega

Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pa se iz tog razloga ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Savetuje se oprez kada se diklofenak primenjuje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, pa se iz tog razloga ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Savetuje se oprez kada se diklofenak primenjuje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba ovog leka 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 duodenalni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa prethodnom terapijom NSAIL.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u istoriji bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- Poslednji 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 NSAIL, diklofenak je takođe kontraindikovan kod pacijenata kod kojih je nakon upotrebe ibuprofena, acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL, došlo do pojave napada astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru, korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i informacije o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizici koje su navedene u nastavku teksta).

Treba izbegavati istovremenu primenu diklofenaka i NSAIL za sistemsku primenu, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog odsustva bilo kakvih dokaza koji bi ukazivali na sinergističku korist, kao i zbog moguće pojave aditivnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

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

Kao i prilikom upotrebe drugih NSAIL uključujući i diklofenak, može doći do pojave alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i bez prethodne izloženosti leku (videti odeljak 4.8).

Zbog svojih farmakodinamskih svojstava, diklofenak, kao i ostali NSAIL, može maskirati znake i simptome infekcije.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Diklofenak HF sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, melena), ulceracija ili perforacija, koji mogu biti sa smrtnim ishodom, prijavljeni su tokom terapije sa svim lekovima iz NSAIL grupe, uključujući i diklofenak, i mogu se javiti u bilo kom periodu tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prisustvom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Njihove posledice su obično ozbiljnije kod starijih osoba. Ukoliko za vreme primene diklofenaka dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, treba obustaviti primenu leka.

Prilikom primene svih NSAIL, uključujući diklofenak, obavezan je pažljiv medicinski nadzor, a 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 pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije se povećava sa povećanjem doze NSAIL, uključujući diklofenak, kao i kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, naročito ukoliko su praćeni komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije.

Kod starijih osoba je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

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

Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu lekova koji sadrže male doze acetilsalicilne kiseline ili lekova koji bi mogli povećati rizik od pojave gastrointestinalnih poremećaja (videti odeljak 4.5) treba razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Pacijenti sa gastrointestinalnom toksičnošću u istoriji bolesti, posebno ako su to starije osobe, treba da prijave pojavu bilo kakvih neuobičajenih abdominalnih simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje).

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

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

Dejstva na jetru

Potreban je pažljiv medicinski nadzor pri propisivanju leka Diklofenak HF pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i kod drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do porasta vrednosti jednog ili više enzima jetre. Tokom produžene terapije diklofenakom, kao mera opreza indikovano je redovno praćenje funkcije jetre.

Ukoliko se poremećaj vrednosti testova funkcije jetre održava ili se pogoršava, ukoliko se razviju klinički znaci ili simptomi povezani sa bolešću jetre ili u slučaju pojave drugih manifestacija (eozinofilija, osip), primenu leka Diklofenak HF treba prekinuti.

Pri upotrebi diklofenaka može se javiti hepatitis bez prodromalnih simptoma.

Potreban je oprez prilikom upotrebe diklofenaka kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom, jer može izazvati napad.

Dejstva 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 uticati 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. Prekid terapije je obično praćen oporavkom do stanja koje je postojalo pre početka terapije.

Dejstva na kožu

Veoma retko su prijavljene ozbiljne reakcije na koži, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, povezane sa upotrebom lekova iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, 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 prvih mesec dana terapije. Terapiju lekom Diklofenak HF treba prekinuti čim se pojave prvi znaci osipa na koži, lezija sluzokože ili bilo koji drugi znaci preosetljivosti.

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

Kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mešovitom bolešću vezivnog tkiva može postojati povećani rizik za pojavu aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Pacijente sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje) treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljive procene. S obzirom da se kardiovaskularni rizici zbog upotrebe diklofenaka mogu povećati sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije, lek treba koristiti najkraće moguće vreme uz primenu najmanje efektivne dnevne doze. Periodično bi trebalo ponovo proceniti potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju.

Neophodno je odgovarajuće praćenje 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 studija i epidemiološki podaci dosledno ukazuju na postojanje povećanog rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara) povezanog sa upotrebom diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan), kao i kod dugotrajne terapije.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, potvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću, treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljive procene.

Hematološki efekti

U toku produžene terapije diklofenakom, kao i prilikom upotrebe drugih NSAIL, preporučuje se praćenje krvne slike.

Diklofenak može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita (videti antikoagulanse u odeljku 4.5). Pacijente sa poremećajem hemostaze, sklonošću ka krvarenju ili sa hematološkim poremećajima treba pažljivo pratiti.

Postojeća astma

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nazalne sluzokože (tj. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezani sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), češće su reakcije na NSAIL, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/astma uzrokovana analgeticima), *Quinke-ov* edem ili urtikarija, nego kod ostalih pacijenata. Iz tog razloga se kod ovih pacijenata savetuje poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje). Ovo se odnosi i na pacijente koji su alergični na druge supstance, npr. sa kožnim reakcijama, pruritusom ili urtikarijom.

Kao i drugi lekovi koji inhibiraju aktivnost prostaglandin sintetaze, diklofenak i drugi NSAIL mogu prouzrokovati bronhospazam kod pacijenata koji boluju od bronhijalne astme ili je imaju u istoriji bolesti.

Plodnost kod žena

Upotreba leka Diklofenak HF može da umanja plodnost žena zbog čega se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje se podvrgavaju ispitivanju uzroka neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene leka Diklofenak HF (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće interakcije uključuju interakcije koje su primećene kod upotrebe gastrorezistentnih tableta i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Litijum: kod istovremene primene, diklofenak može da dovede do porasta koncentracija litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Digoksin: kod istovremene primene, diklofenak može povećati koncentracije digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: kao i drugi NSAIL, istovremena upotreba diklofenaka sa diureticima i antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može dovesti do smanjenja njihovog antihipertenzivnog dejstva putem inhibicije sinteze vazodilatatornih prostaglandina.

Stoga, ovu kombinaciju lekova treba primenjivati sa oprezom i kod pacijenata, posebno ako su to starije osobe, treba periodično pratiti krvni pritisak. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije pri započinjanju istovremene terapije i periodično nakon toga, naročito kod istovremene primene sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.4).

Lekovi za koje se zna da uzrokuju hiperkalijemiju: istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom, može biti povezana sa porastom koncentracija kalijuma u serumu, koje iz tog razloga treba često pratiti (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi i antiagregacioni lekovi: preporučuje se oprez jer istovremena primena može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako izgleda da klinička ispitivanja ne ukazuju da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulanasa, postoje slučajevi povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata koji istovremeno koriste diklofenak i antikoagulans (videti odeljak 4.4). Stoga, da bi bili sigurni da nije potrebna promena doze antikoagulanasa, potrebno je pažljivo praćenje takvih pacijenata. Kao i prilikom upotrebe drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, diklofenak u velikoj dozi može dovesti do reverzibilne inhibicije agregacije trombocita.

Drugi NSAIL uključujući selektivne inhibitore cikloooksigenaze-2 i kortikosteroidi: istovremena primena diklofenaka sa drugim NSAIL za sistemsku primenu ili kortikosteroidima, može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Treba izbegavati istovremenu upotrebu dva ili više NSAIL (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, bilo je izolovanih prijava hipoglikemijskih i hiperglikemijskih efekata, zbog kojih je bilo nužno promeniti doziranje oralnih antidijabetika tokom terapije diklofenakom. Iz tog razloga se prilikom istovremene primene ovih lekova preporučuje praćenje koncentracije glukoze u krvi, kao mera opreza.

Metotreksat: diklofenak može da inhibira tubularni renalni klirens metotreksata, što dovodi do povećanja koncentracija metotreksata. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAIL, uključujući diklofenak, primenjuju u periodu kraćem od 24 sata pre terapije metotreksatom, jer može doći do porasta koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti. Prijavljeni su slučajevi ozbiljne toksičnosti kada su metotreksat i NSAIL, uključujući diklofenak, primenjeni u razmaku unutar 24 sata. Ova interakcija nastaje kao posledica akumulacije metotreksata zbog oštećenja renalne ekskrecije u prisustvu NSAIL.

Ciklosporin: diklofenak, kao i drugi NSAIL, može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina zbog delovanja na prostaglandine bubrega. Zbog toga se preporučuje primena manjih doza diklofenaka u odnosu na doze koje se koriste kod pacijenata koji nisu na terapiji ciklosporinom.

Takrolimus: moguć je povećani rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju sa takrolimusom. Ovo može biti posredovano antiprostaglandinskom aktivnošću NSAIL-a i inhibitorom kalcineurina u bubrezima.

Hinolonski antibakterijski lekovi: konvulzije se mogu javiti usled interakcije između hinolona i NSAIL. One se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez epilepsije ili konvulzija u istoriji bolesti. Zbog toga je potreban oprez kada se razmatra upotreba hinolona kod pacijenata koji već koriste NSAIL.

Fenitoin: kada se fenitoin istovremeno upotrebljava 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 primena diklofenaka najmanje jedan sat pre ili od 4 do 6 sati nakon primene holestipola/holestiramina.

Kardiotonični glikozidi: istovremena upotreba kardiotoničnih glikozida i NSAIL kod pacijenata može pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) i povećati koncentracije glikozida u plazmi.

Mifepriston: NSAIL ne treba koristiti 8-12 dana nakon primene mifepristona, jer NSAIL mogu smanjiti dejstvo mifepristona.

Snažni CYP2C9 inhibitori: preporučuje se oprez kada se istovremeno propisuju diklofenak i snažni CYP2C9 inhibitori (kao što je vorikonazol), koji mogu da dovedu do značajnog povećanja maksimalne koncentracije diklofenaka u plazmi i izloženosti ovom leku, usled inhibicije njegovog metabolizma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pojave pobačaja, kao i od malformacija srca i gastroshize

nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za nastanak kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na oko 1,5%.

Veruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanjem pre- i post-implantacionog gubitka i embriofetalnog letaliteta.

Pored toga, kod životinja kojima je u toku perioda organogeneze davan inhibitor sinteze prostaglandina, prijavljen je porast incidence različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije. Ukoliko se lek Diklofenak HF koristi kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu, uz što je moguće kraće trajanje terapije.

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

- kardiopulmonarne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaja funkcije bubrega, koja može progredirati do bubrežne insuficijencije sa oligohidramnionom.

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu dovesti do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog dejstva koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama;
- inhibicije kontrakcije uterusa, što rezultira odloženim ili produženim porođajem.

Posledično, lek Diklofenak HF je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Kao i drugi NSAIL, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Stoga, diklofenak ne treba koristiti u periodu dojenja, kako bi se izbegla neželjena dejstva kod odojčeta (videti odeljak 5.2).

Plodnost žena

Kao i kod drugih NSAIL, primena diklofenaka može da umanjuje plodnost žena i ne preporučuje se njena primena kod žena koje pokušavaju sa zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili ispituju uzroke neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene diklofenaka. Videti takođe i 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 poremećaj vida, vrtoglavica, vertigo, somnolencija, poremećaji centralnog nervnog sistema, pospanost ili zamor, ne treba da upravljaju vozilom niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počevši od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene diklofenaka.

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retka	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitički i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.

Poremećaji imunskog sistema	
Retka	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
Veoma retka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
Psijihijatrijski poremećaji	
Veoma retka	Dezorijentacija, depresija, nesаница, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica.
Retka	Somnolencija, zamor.
Veoma retka	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaj čula ukusa, cerebrovaskularni akcident.
Nepoznata učestalost	Konfuzija, halucinacije, senzorni poremećaji, osećaj slabosti.
Poremećaji oka	
Veoma retka	Poremećaj vida, zamućenje vida, diplopija.
Nepoznata učestalost	Optički neuritis.
Poremećaji uha i labirinta	
Česta	Vertigo.
Veoma retka	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
Povremena*	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima.
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, hemoragijska dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba).
Veoma retka	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili <i>Chron</i> -ove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaj, intestinalne strikture nalik dijafragmi, pankreatitis.
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis.

Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povećane 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, reakcije fotosenzitivnosti, purpura, alergijska purpura, pruritus.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retka	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma retka	Impotencija.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Retka	Edem.

*Učestalost je dobijena na osnovu podataka iz dugotrajnih lečenja sa velikim dozama (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 povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događanja (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. Predoziranje može prouzrokovati simptome kao što su: glavobolja, mučnina, povraćanje, bol u epigastrijumu, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, dezorijentacija, ekscitacija, koma, pospanost, tinitus, gubitak svesti ili konvulzije. U slučaju teškog trovanja, mogući su akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje funkcije jetre.

Terapijske mere

Terapijske mere pri akutnom trovanju lekovima iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, u osnovi obuhvataju suportivne mere i simptomatsku terapiju. Suportivne mere i simptomatsku terapiju treba primenjivati u slučaju nastanka komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

Posebne mere, kao što su forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija, verovatno nisu od pomoći kod eliminacije NSAIL, uključujući diklofenak, zbog njihovog izraženog vezivanja za proteine plazme i opsežnog metabolizma.

Upotreba aktivnog uglja se može razmotriti nakon ingestije potencijalno toksične doze, a gastrična dekontaminacija (npr. povraćanje, gastrična lavaža) nakon ingestije doza koje su potencijalno opasne po život.

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/antiinflamatornim dejstvom. On je inhibitor prostaglandin sintetaze (ciklo-oksigenaze).

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene resorpcija je potpuna, ali je početak dejstva odložen zbog prolaska kroz želudac, na koji može uticati hrana koja usporava pražnjenje želudačnog sadržaja. Maksimalna koncentracija diklofenaka u plazmi se postiže za oko 2 sata i iznosi $1,48 \pm 0,65$ mikrograma/mL nakon primene doze od 50 mg ($1,5$ mikrogram/mL = 5 mikromola/L).

Bioraspoloživost

S obzirom da se oko polovina primenjenog diklofenaka metaboliše prilikom prvog prolaska kroz jetru (efekat „prvog prolaska”), površina ispod krive koncentracije (PIK) nakon oralne primene je oko dva puta manja od ekvivalentne parenteralne doze.

Farmakokinetika se ne menja nakon ponovljene primene. Do akumulacije leka ne dolazi ukoliko se diklofenak primenjuje uz poštovanje preporučenih intervala između doza.

Distribucija

Diklofenak se vezuje 99,7% za proteine plazme, uglavnom za albumin (99,4%).

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

Diklofenak je u malim koncentracijama (100 nanograma/mL) detektovan u majčinom 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 višestrukum hidroksilacijom 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, fecesom.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe: nisu uočene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu ili izlučivanju koje zavise od životne dobi kod starijih osoba, 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 oštećenom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance pri primeni jedne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. Kod klirensa kreatinina <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 nekompenzovanom cirozom jetre, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti 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:

- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Povidon K 30
- Natrijum-laurilsulfat
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga tablete:

- Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1)
- Makrogol 6000

- Talk
- Titan-dioksid (E171, C.I. 77891)
- FDC Yellow N°6 lack C.I. 15985:1 (11%).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/Al folija) sa 10 gastrozistentnih tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera 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: 515-01-02991-17-001

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

Datum prve dozvole: 12.04.1988.
Datum poslednje obnove dozvole: 30.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2018.