

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasle osobe i stariji

Lek Diklofenak Forte HF ublažava bol i zapaljenje u širokom rasponu stanja, uključujući:

- Inflamatorne i degenerativne oblike reumatizma: reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis, osteoartritis i spondiloartritis, psorijatična artropatija, sindrom bolne kičme, vanzglobni reumatizam.
- Akutne mišićno-skeletne poremećaje kao što su: 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.
- Posttraumatski i postoperativni bol, zapaljenje i otok, npr. nakon stomatološke ili ortopedske hirurške intervencije.
- Bolna i/ili inflamatorna stanja u ginekologiji, npr. primarna dismenoreja ili adneksitis i menoragija.
- Akutni giht.

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).

Tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti, poželjno u toku obroka, ne deliti i ne žvakati.

Odrasle osobe

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

Maksimalna preporučena dnevna doza diklofenaka je 150 mg.

Kod blažih slučajeva, kao i kod dugotrajne terapije, 75 do 150 mg dnevno je obično dovoljno.

U slučajevima kada su simptomi najizraženiji tokom noći ili ujutru, poželjno je da se lek Diklofenak Forte HF, 100 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem, uzimaju uveče.

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

Specijalne grupe pacijenata

Deca i adolescenti

Zbog svoje jačine, lek Diklofenak Forte HF, tablete sa modifikovanim oslobađanjem, nije pogodan za upotrebu kod dece i adolescenata.

Stariji pacijenti (životnog doba \geq 65 godina)

Iako farmakokinetika diklofenaka kod starijih pacijenata nije izmenjena u klinički značajnom obimu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod iscrpljenih starijih pacijenata ili onih sa malom telesnom masom. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod ovih pacijenata (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 sprovedena specifična ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, tako da se ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

Savetuje se oprez prilikom primene 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 sprovedena specifična ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, tako da se ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

Savetuje se oprez prilikom primene 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 duodenalni ulkus, krvarenje ili perforacija;
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa prethodnom upotrebom NSAIL. Aktivan ili u istoriji bolesti poznati rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dve ili više različitih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja);

- Treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6);
- Teška insuficijencija jetre;
- Hronična bolest bubrega 5. stepena (GFR <15 mL/min/1,73 m²);
- Potvrđena kongestivna srčana insuficijencija NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase II-IV, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest;
- Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), diklofenak je takođe kontraindikovano kod pacijenata kod kojih usled primene acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL dolazi do pogoršanja astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa (unakrsna reakcija preosetljivosti izazvana NSAIL) (videti odeljke 4.4. i 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

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

Treba izbegavati istovremenu primenu diklofenaka sa lekovima iz grupe NSAIL namenjenih za sistemska primenu, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, usled nedostatka dokaza o koristi sinergističkog dejstva, i potencijalnog rizika od pojave dodatnih neželjenih dejstava.

Na osnovu medicinskih podataka, savetuje se oprez kod starijih pacijenata, posebno kada se primenjuje kod iscrpljenih starijih pacijenata ili onih sa malom telesnom masom.

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

Gastrointestinalni efekti

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koji mogu imati smrtni ishod, prijavljeni su prilikom primene bilo kog NSAIL, uključujući diklofenak, i mogu se javiti u bilo kom trenutku tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prisustvom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Njihove posledice su ozbiljnije kod starijih pacijenata. Ukoliko tokom terapije diklofenakom dođe do pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, potrebno je obustaviti primenu leka.

Kao i prilikom primene svih NSAIL, uključujući diklofenak, obavezan je pažljiv medicinski nadzor, pri čemu je potreban poseban oprez 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 (GI) krvarenja, ulceracija ili perforacija, raste sa povećanjem doze NSAIL kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, naročito ukoliko je bio praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije (videti odeljak 4.3). Kod starijih pacijenata je povećana učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Kako bi se smanjio rizik od GI toksičnosti kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ukoliko 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 terapija lekovima koji sadrže male doze acetilsalicilne kiseline (ASK) ili drugim lekovima za koje postoji verovatnoća da povećavaju gastrointestinalni rizik (videti informacije u nastavku i odeljak 4.5), treba razmotriti kombinovanu primenu lekova sa protektivnim dejstvom (npr. inhibitora protonske pumpe ili misoprostola).

Pacijente koji u istoriji bolesti imaju gastrointestinalnu toksičnost, posebno starije pacijente, treba savetovati da prijave pojavu bilo kog neuobičajenog abdominalnog simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku terapije. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji povećavaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulantni lekovi kao što je varfarin, antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (videti odeljak 4.5).

Potreban je pažljiv medicinski nadzor i oprez kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću zbog moguće egzacerbacije ovih bolesti (videti odeljak 4.8).

Nesteroidni antinflatorni lekovi, uključujući i diklofenak, mogu biti povezani sa povećanim rizikom od curenja iz gastrointestinalne anastomoze. Preporučuje se oprez i bliži medicinski nadzor tokom korišćenja diklofenaka nakon gastrointestinalnih hirurških zahvata.

Efekti na jetru

Potreban je pažljiv medicinski nadzor pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre u slučaju propisivanja diklofenaka, jer može doći do egzacerbacije osnovne bolesti.

Kao i kod primene drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do porasta vrednosti jednog ili više enzima jetre. U toku duže terapije diklofenakom, kao mera opreza preporučuje se redovno praćenje parametra funkcije jetre. Ukoliko poremećaji vrednosti testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršavaju, ukoliko se razviju klinički znaci ili simptomi oštećenja funkcije jetre ili dođe do pojave drugih reakcija (eozinofilija, osip), primenu diklofenaka treba prekinuti. Za vreme primene diklofenakom se može javiti hepatitis bez prodromalnih simptoma.

Oprez je potreban ukoliko se diklofenak primenjuje kod pacijenata koji imaju hepatičku porfiriju, jer je diklofenak potencijalni „okidač” napada.

Efekti na bubrege

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

Efekti na kožu

Ozbiljne reakcije na koži, od kojih neke i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i generalizovanu buloznu fiksnu erupciju izazvanu lekom, su veoma retko prijavljivane prilikom upotrebe diklofenaka (videti odeljak 4.8). Uočeno je da kod pacijenata postoji najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije. U većini slučajeva pojava ovih reakcija se desila u toku prvog meseca lečenja. Terapiju lekom Diklofenak Forte HF treba prekinuti čim se pojave prvi znaci osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo koji drugi znaci preosetljivosti.

Kao i kod primene drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do pojave alergijskih reakcija uključujući i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i bez prethodnog izlaganja leku. Hipersenzitivne reakcije mogu takođe progredirati u *Kounis-ov* sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može da rezultuje infarktomiokarda. Simptomi koji se mogu javiti kod ovakvih reakcija mogu uključiti bol u grudima povezan sa alergijskim reakcijama na diklofenak.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Neophodan je odgovarajući monitoring i savetovanje pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) u istoriji bolesti, s obzirom da su prijavljeni slučajevi retencije tečnosti i pojave edema, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, 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 za razvoj 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 dužinom trajanja terapije, lek treba koristiti najkraće moguće vreme uz primenu najmanje efektivne dnevne doze. Periodično treba ponovo razmotriti potrebu pacijenta za terapijom i njegov odgovor na terapiju.

Pacijente treba upozoriti da obrate pažnju na pojavu znakova i simptoma ozbiljnih arteriotrombotičkih događaja (npr. bolova u grudima, nedostatka daha, slabosti, nerazgovetnog govora), koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijentima treba savetovati da u slučaju takvog događaja odmah potraže pomoć lekara.

Hematološki efekti

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

Diklofenak, kao i drugi NSAIL, može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita. Preporučuje se redovno praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze.

Već postojeća astma

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nazalne sluzokože (npr. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezane sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), je češća pojava reakcija na NSAIL, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/astma uzrokovana analgeticima), *Quincke*-ov edem ili urtikarija, u poređenju sa ostalim pacijentima. Iz tog razloga je potreban poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje) kod ovih pacijenata. Isto se odnosi i na pacijente sa alergijama na druge supstance, npr. sa kožnim reakcijama, pruritusom ili urtikarijom.

Dugotrajna primena: Kod svih pacijenata koji primaju nesteroidne antiinflamatorne lekove treba pratiti, kao mere predostrožnosti, npr. funkciju bubrega, funkciju jetre (može doći do povećanja vrednosti enzima jetre) i krvnu sliku. Ovo je posebno značajno za starije pacijente.

Saharoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne bi smeli da uzimaju ovaj lek.

Primena diklofenak-natrijuma može da umanjati plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće da zatrudne ili ispituju neplodnost, treba razmotriti obustavljanje terapije diklofenak-natrijumom.

Azo boje

Azo boje koje ulaze u sastav leka mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Navedene interakcije se odnose na tablete sa modifikovanim oslobađanjem i/ili druge farmaceutske oblike diklofenaka.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

CYP2C9 inhibitori: Savetuje se oprez prilikom istovremene primene diklofenaka sa CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalne koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

CYP2C9 induktori: Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje istovremeno sa CYP2C9 induktorima (kao što je rifampicin), jer može doći do značajnog smanjenja koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

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

Digoksin: Kod istovremene primene, diklofenak može da uzrokuje povećanje koncentracija digoksina u plazmi. Savetuje se praćenje vrednosti digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: Kod istovremene primene, diklofenak (kao i drugi NSAIL) može da smanji antihipertenzivno dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova (npr. beta-blokatora, ACE inhibitora). Zbog toga se preporučuje oprez kod njihove istovremene primene i periodično praćenje krvnog pritiska, naročito kod starijih osoba. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i potrebno je razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga, naročito kod istovremene terapije sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin: Kao i drugi NSAIL, diklofenak može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina zbog delovanja na prostaglandine bubrega. Zbog toga je potrebna primena manjih doza u odnosu na doze koje bi primili pacijenti koji nisu na terapiji ciklosporinom.

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

Hinolonski antibakterijski lekovi: Bilo je slučajeva konvulzija nastalih kao posledica interakcije NSAIL i hinolonskih antibiotika.

Očekivane interakcije koje treba uzeti u obzir

Ostali NSAIL i kortikosteroidi: Istovremena primena diklofenaka i drugih sistemskih NSAIL ili kortikosteroida može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije (videti odeljak 4.4). Istovremenu primenu sa acetilsalicilnom kiselinom smanjuje koncentraciju u plazmi svakog od njih, iako nije poznat klinički značaj.

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita: Preporučuje se oprez kod istovremene primene zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako klinička istraživanja nisu pokazala da diklofenak utiče na aktivnost antikoagulanasa, NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). Prijavljeni su slučajevi kod kojih je istovremena primena diklofenaka i antikoagulanasa povećala rizik od krvarenja. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI): Istovremena primena NSAIL namenjenih za sistemsku primenu, uključujući diklofenak, i 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 glikemije kod istovremene primene ovih lekova.

Metotreksat: Diklofenak može da inhibira tubularni renalni klirens metotreksata na taj način da povećava koncentraciju metotreksata. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAID, uključujući diklofenak, primenjuju u periodu kraćem od 24 sata pre ili nakon terapije metotreksatom, jer može doći do povećanja koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti.

Holestipol i holestiramin: Ovi lekovi mogu odložiti ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje da se diklofenak uzima bar jedan sat pre ili 4-6 sati nakon primene holestipola/holestiramina.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Veruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do češće pojave pre- i post-implantacionog gubitka i veće embriofetalne smrtnosti. Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljene su kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina za vreme organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, upotreba diklofenaka može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, bilo je izveštaja o zatvaranju (konstrukciji) *ductus arteriosus*-a nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, diklofenak ne treba primenjivati osim ako nije neophodno. Ukoliko se diklofenak primenjuje kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju ili za vreme prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu i trajanje terapije svesti na minimum. Praćenje oligohidramniona i *ductus arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja diklofenaku nekoliko dana od 20. nedelje gestacije. Terapiju diklofenakom treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili zatvaranje *ductus arteriosus*-a.

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

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

Kod majke i neonatusa na kraju trudnoće može doći do:

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može negativno da utiče na plodnost kod žena, pa se njegova primena ne preporučuje kod žena koje žele da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili su podvrgnute ispitivanju steriliteta, treba razmotriti prestanak primene diklofenaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanih prijava ili literaturnih podataka (Tabela 1) su navedene prema MedDRA sistemu klasifikacije. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, pri čemu je najučestalija navedena kao prva. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti pojavljivanja svake neželjene reakcije je zasnovana na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće uočeni neželjeni događaji su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4.). Nakon primene, prijavljeni su mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4.). Retko, uočen je gastritis.

U nastavku je prikazana tabela neželjenih dejstava koja su prijavljena sa diklofenak tabletama sa modifikovanim oslobađanjem i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka, bilo tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene leka.

Tabela 1

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma retka</i>	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Retka</i>	Hipersenzitivnost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
<i>Veoma retka</i>	Angioedem (uključujući edem lica).
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Veoma retka</i>	Dezorijentacija, depresija, nesanica, košmari, iritabilnost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Česta</i>	Glavobolja, vrtoglavica.
<i>Retka</i>	Somnolencija, zamor.
<i>Veoma retka</i>	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaji čula ukusa, cerebrovaskularni poremećaji.
Poremećaji oka	
<i>Veoma retka</i>	Poremećaji vida (zamućen vid, diplopija).

Poremećaji uha i labirinta	
Česta	Vertigo.
Veoma retka	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
Povremena*	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima.
Nepoznata učestalost	Kounis-ov sindrom.
Vaskularni poremećaji	
Veoma retka	Hipertenzija, vaskulitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retka	Astma/bronhospazam (uključujući dispneju).
Veoma retka	Pneumonitis.
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, anoreksija.
Retka	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, dijareja, hemoragična melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad sa smrtnim ishodom naročito kod starijih osoba).
Veoma retka	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaj ezofagusa, intestinalne strikture, pankreatitis.
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povećane vrednosti transaminaza.
Retka	Hepatitis, sa ili bez žutice, 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, alopecija, fotosenzitivne reakcije na koži, purpura, alergijska purpura, <i>Henoch-Schonlein</i> purpura, pruritus.
Nepoznato	Fiksna erupcija uzrokovana lekom Generalizovana bulozna fiksna erupcija izazvana lekom.
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.

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

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

Prijavljeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija povezani sa primenom 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. Simptomi predoziranja su povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, tinitus ili konvulzije. Kod ozbiljnog trovanja, mogu nastati akutna insuficijencija bubrega i oštećenje jetre.

Terapija

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

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

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

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-natrijum je nesteroidni lek sa izraženim antireumatskim, antiinflamatornim, analgetičkim i antipiretičkim dejstvom. Inhibicija biosinteze prostaglandina, koja je ekperimentalno dokazana, smatra se osnovnim mehanizmom dejstva. Prostaglandini igraju glavnu ulogu u izazivanju inflamacije, bola i povišene telesne temperature.

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

Farmakodinamsko dejstvo

Kod reumatskih bolesti, antiinflamatorna i analgetska svojstva diklofenaka izazivaju klinički odgovor koji karakteriše izrazito olakšanje znakova i simptoma kao što su bol u mirovanju, bol pri pokretu, jutarnja ukočenost i oticanje zglobova, kao i poboljšanje opšteg funkcionisanja.

U posttraumatskim i postoperativnim inflamatornim stanjima, diklofenak brzo ublažava i spontani bol i bol pri pokretu i smanjuje inflamatorno oticanje i edem rane.

Diklofenak, tablete sa modifikovanim oslobađanjem su naročito pogodne za pacijente kojima je dnevna doza od 100 mg dovoljna za kontrolu kliničke slike. Mogućnost propisivanja leka jednom dnevno značajno pojednostavljuje dugotrajno lečenje i pomaže da se izbegnu potencijalne greške u doziranju.

Kod pedijatrijskih pacijenata, postoji ograničeno iskustvo iz kliničkih ispitivanja o primeni diklofenaka kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA)/juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). U randomizovanoj, dvostruko slepoj, dvonedelnoj studiji sa paralelnim grupama kod dece uzrasta 3-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost i bezbednost dnevne doze diklofenaka od 2-3 mg/kg telesne mase, upoređena je sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK, 50-100 mg/kg telesne mase dnevno) i placebom - 15 pacijenata u svakoj grupi. U globalnoj proceni, 11 od 15 pacijenata na terapiji diklofenakom, 6 od 12 pacijenata na terapiji acetilsalicilnom kiselinom i 4 od 15 pacijenata na placebo pokazali su poboljšanje sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,05$). Broj pacijenata sa osetljivošću zglobova smanjen je tokom terapije diklofenakom i ASK-om, ali se povećavao sa placebom. U drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, 6-nedelnoj studiji paralelnih grupa kod dece uzrasta 4-15 godina sa JRA/JIA, efikasnost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg telesne mase, $n = 22$) bila je uporediva sa efikasnošću indometacina (dnevna doza 2-3 mg/kg telesne mase, $n = 23$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Na osnovu vrednosti nepromenjenog diklofenaka izlučenog u urinu (engl. *urinary recovery*) i njegovih hidroksilovanih metabolita, ista količina diklofenaka se oslobađa i resorbuje iz tableta sa modifikovanim oslobađanjem i gastrozistentnih tableta. Međutim, prosečna sistemska raspoloživost diklofenak tableta sa modifikovanim oslobađanjem je 82% od one koja se postiže primenom iste doze diklofenaka u obliku gastrozistentnih tableta (moguće usled stepena oslobađanja koji zavisi od metabolizma prvog prolaza). Usled sporijeg oslobađanja aktivne supstance iz tableta sa modifikovanim oslobađanjem, maksimalne koncentracije koje se postižu su manje od onih koje su uočene nakon primene gastrozistentnih 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 uzimanja tablete sa modifikovanim oslobađanjem od 100 mg ili 75 mg.

Hrana nema klinički značajan uticaj na resorpciju i sistemska raspoloživost diklofenaka, tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Sa druge strane, srednje koncentracije u plazmi od 13 nanograma/mL (40 nanomola/L) se mogu uočiti 24 sata (16 sati) nakon primene tableta sa modifikovanim oslobađanjem od 100 mg (75 mg).

S obzirom na to da se oko polovina ukupne količine diklofenaka metaboliše prilikom prvog prolaza kroz jetru (dejstvo prvog prolaza), površina ispod krive (PIK) nakon oralne ili rektalne primene iznosi oko polovinu 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 diklofenakom, tableta sa modifikovanim 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

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

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

Metabolizam

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

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi iznosi 263 ± 56 mL/min (srednja vrednost \pm 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 glavnog molekula i njegovih metabolita, koji su takođe većim delom konvertovani u glukuronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se izlučuje u obliku metabolita preko žuči i fecesom.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe: nisu zapažene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu i izlučivanju diklofenaka, koje zavise od životnog doba, sa izuzetkom nalaza da je kod pet starijih pacijenata, i.v. infuzija tokom 15 minuta dovela do 50% većih koncentracija u plazmi od očekivanih za mlade zdrave ispitanike.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega se ne može zaključiti da dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance na osnovu kinetike pojedinačne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. Kod klirensa kreatinina <10 mL/min, ravnotežne koncentracije hidroksi-metabolita u plazmi su oko 4 puta veće nego kod zdravih ispitanika. Međutim, glavni put izlučivanja metabolita je putem žuči.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci iz ispitivanja akutne i toksičnosti ponovljene doze, kao i iz ispitivanja genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti sa diklofenakom nisu pokazali specifičan rizik za ljude u predviđenim terapijskim dozama. U standardnim pretkliničkim ispitivanjima na životinjama, nije bilo dokaza da je diklofenak ispoljio teratogeni potencijal na miševima, pacovima ili kunićima.

Diklofenak nije imao uticaj na plodnost odraslih pacova. Osim minimalnih uticaja na fetus, doze toksične za majku nisu imale uticaj na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomstva.

Primena NSAIL (uključujući diklofenak) inhibira ovulaciju kod kunića, implantaciju i placenciju kod pacova i dovodi do prevremenog zatvaranja *ductus arteriosus*-a kod gravidnih pacova. Doze toksične za majku povezane su sa distokijom, produženom gestacijom, smanjenim preživljavanjem fetusa i intrauterinim zaostatom rasta kod pacova. Blagi uticaji diklofenaka na reproduktivne parametre i porođaj, kao i *in utero* suženje *ductus arteriosus*-a su farmakološke posledice ove klase inhibitora sinteze prostaglandina (videti odeljke 4.3 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

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

Film obloga tablete

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 00457044 2023

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

Datum prve dozvole: 04.11.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.