

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diklofenak HF, 50 mg, gastrozistentne tablete
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

Gastrozistentne tablete.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Inflamatorni i degenerativni oblici reumatizma: reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis, osteoartritis, spondiloartritis i psorijatična artropatija.
- Akutni giht.
- Posttraumatski i postoperativni bol, inflamacija i otok, npr. nakon stomatološke ili ortopedске hirurgije.
- Bolna i/ili inflamatorna stanja u ginekologiji, npr. primarna dismenoreja ili adneksitis i pridružena menaragija.
- Kao pomoćno sredstvo kod teških bolnih inflamatornih infekcija uha, nosa ili grla, npr. faringotonzilitis, otitis. U skladu sa opštim terapijskim principima, osnovnu bolest treba lečiti osnovnom terapijom, prema potrebi. Groznica (povišena telesna temperatura) nije indikacija za upotrebu leka Diklofenak HF.

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. Tablete treba progutati cele sa tečnošću, poželjno pre obroka, ne smeju se deliti ili žvakati.

Odrasli:

75*-150 mg dnevno u dve do tri podeljene doze.

Preporučena maksimalna dnevna doza diklofenaka je 150 mg, što se može primeniti pomoću kombinacije doznih oblika, npr. tableta i supozitorija.

*Diklofenak HF, gastrotolerantne tablete se ne mogu deliti, pa se doza od 75 mg ne može postići pomoću ovog leka.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti stariji od 65 godina:

Iako farmakokinetika diklofenaka nije klinički značajno izmenjena kod starijih pacijenata, potrebno je nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) koristiti sa oprezom kod ove grupe pacijenata, jer su podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje korišćenje najmanje efektivne doze kod iznemoglih starijih pacijenata ili onih sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.4).

Lečenje treba revidirati u redovnim intervalima i prekinuti ukoliko nema više kliničke koristi ili ako se uoči nepodnošljivost leka.

Oštećenje funkcije bubrega:

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pa nije moguće dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom primene 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 oštećenom funkcijom jetre, pa nije moguće dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom primene diklofenaka pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Lečenje treba revidirati u redovnim intervalima i prekinuti ako nema više kliničke koristi ili ako se uoči loša podnošljivost leka.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti iznad 14 godina:

Kod dece uzrasta iznad 1 godine i adolescenata uzrasta iznad 14 godina primenjuje se doza od 0,5 do 2 mg/kg telesne mase dnevno, u 2 do 3 pojedinačne doze u zavisnosti od težine oboljenja. Za lečenje juvenilnog reumatoidnog artritisa dnevna doza može se povećati do maksimalno 3 mg/kg dnevno, u podeljenim dozama.

Ne sme se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 150 mg.

U redovnim intervalima treba razmotriti primenu leka. U slučaju da nema poboljšanja ili se lek loše podnosi, terapiju treba prekinuti.

Pedijatrijska populacija ispod 14 godina:

Lek Diklofenak HF, gastrotolerantne tablete jačine 50 mg, nisu odgovarajuće za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 14 godina, stoga se primena ovog leka ne preporučuje u pomenutoj populaciji.

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 anamnezi bolesti, povezani sa prethodnom terapijom NSAIL.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u anamnezi bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).

- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Insuficijencija jetre.
- Hronična bolest bubrega, stadijum 5 (GFR < 15 mL/min/1,73m²).
- 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 kontraindikovao kod pacijenata kod kojih je nakon upotrebe acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL, došlo do pojave napada astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa (npr. ukrštena preosteljivost izazvana primenom NSAIL) (videti odeljke 4.4 i 4.8).

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 rizicima koje su navedene u nastavku teksta).

Treba izbegavati istovremenu primenu diklofenaka i NSAIL za sistemska 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.

Na osnovu elementarnih medicinskih podataka, oprez je potreban kod starijih osoba, posebno kod slabijih starijih pacijenata ili kod onih sa malom telesnom masom.

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

Upotreba diklofenak-natrijuma može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju teškoća sa začećem ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti obustavljanje primene diklofenak-natrijuma.

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. Lek Diklofenak HF sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno esencijalnog „slobodnog natrijuma“.

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje, 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 prethodnom pojavom 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, pacijentima sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću i kod pacijenata koji imaju oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.8). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doza NSAIL kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, posebno ukoliko je bio praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije

(videti odeljak 4.3). Kod starijih osoba je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom.

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 protonске pumpe).

Pacijenti sa gastrointestinalnom toksičnošću u anamnezi, posebno ako su to starije osobe, treba savetovati da prijave pojavu bilo kakvih neuobičajenih abdominalnih simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje), a naročito u početnim fazama terapije. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od pojave ulceracije ili krvarenja, kao što: kortikosteroidi za sistemsku primenu, antikoagulansi 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 sa *Crohn*-ovom bolešću, jer može doći do pogoršanja ovih oboljenja (videti odeljak 4.8).

Nesteroidni antiinflamatorni 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 operacija.

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 anamnezi, 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.

Kao i kod drugih lekova iz grupe NSAIL, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, takođe se mogu javiti u retkim slučajevima tokom upotrebe diklofenaka, bez ranijeg izlaganja leku. Hipersenzitivne reakcije mogu takođe progredirati u *Kunis-ov* sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može da rezultuje infarktom miokarda. Simptomi koji se mogu javiti kod ovakvih reakcija mogu uključiti bol u grudima povezan sa alergijskim reakcijama na diklofenak (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Odgovarajuće praćenje i medicinsko savetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) u anamnezi, jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primena diklofenaka, posebno u visokim 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).

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) i 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 najmanjim efektivnim dozama i u najkraćem vremenskom periodu. Potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju, treba periodično ponovo proceniti.

Pacijente je potrebno upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih arterijskih trombotičnih događaja (npr. bol u grudima, otežano disanje, slabost, nerazgovetan govor), koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijente treba uputiti da se u slučaju takvog događaja odmah obrate lekaru.

Hematološki efekti

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

Diklofenak, kao i drugi NSAIL, može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita. Pacijente sa poremećajem hemostaze 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.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Uočene interakcije koje treba razmotriti

Inhibitori CYP2C9: preporučuje se oprez prilikom istovremene primene diklofenaka sa inhibitorima CYP2C9 (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalnih koncentracija u plazmi i izloženosti diklofenaku.

Induktori CYP2C9: preporučuje se oprez kod istovremene primene diklofenaka sa induktorima CYP2C9 (kao što je rifampicin), jer može doći do značajnog smanjenja koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

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. Zbog toga, 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).

Ciklosporin: diklofenak, kao i drugi lekovi iz grupe 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.

Lekovi za koje se zna da uzrokuju hiperkalemiju: 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).

Hinolonski antibakterijski lekovi: postoje izolovani izveštaji pojave konvulzija koje su mogle biti posledica istovremene primene hinolona i lekova iz grupe NSAIL.

Predviđene interakcije koje treba razmotriti

Ostali NSAIL i kortikosteroidi: istovremena primena diklofenaka i drugih NSAIL sa sistemskim dejstvom ili kortikosteroida, može povećati rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (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 rezultati kliničkih ispitivanja ne ukazuju da diklofenak utiče na aktivnost antikoagulantnih lekova, NSAIL mogu pojačati efekte antikoagulanasa poput varfarina (videti odeljak 4.4). Takođe postoje izveštaji o povećanom riziku od krvarenja kod pacijenata na istovremenoj terapiji diklofenakom i antikoagulansima. Zbog toga se kod ovih pacijenata savetuje pažljivo praćenje.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): istovremena primena NSAIL sa sistemskim dejstvom i SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidiabetici: kliničke studije su pokazale da diklofenak može da se primenjuje istovremeno sa oralnim antidiabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, bilo je izolovanih prijava hipoglikemijskih i hiperglikemijskih efekata, zbog kojih je bilo nužno promeniti doziranje antidiabetika 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.

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/olestiramina.

Fenitoin: kada se fenitoin istovremeno upotrebljava 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 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 gastrohize 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 pobačaja i embriofetalne smrtnosti. Pored toga, kod životinja kojima je u toku perioda organogeneze davan inhibitor sinteze prostaglandina, prijavljen je porast incidence različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije.

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 (konstrikciji) *ductus arteriosus*-a nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, lek Diklofenak HF ne treba primenjivati osim ako nije neophodno. Ukoliko se lek Diklofenak HF koristi kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu, uz što je moguće kraće trajanje terapije. Praćenje oligohidroamniona i *ductusa arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja leku Diklofenak Forte HF nekoliko dana od 20. nedelje gestacije. Lek Diklofenak HF treba prekinuti ako se otkrije oligohidroamnion ili zatvaranje *ductus arteriosus*-a.

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

- kardiopulmonarne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem/konstrikcijom *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaja funkcije bubrega (videti gore).

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.

Plodnost

Kao i kod drugih NSAIL, primena diklofenaka može da umanja plodnost žena i ne preporučuje se njegova primena kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili ispituju uzroke neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene diklofenaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanih ili literaturnih prijava (Tabela 1) su klasifikovane prema MedRA sistemu klasifikacije. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije na lek su poređane prema učestalosti, gde se prvo navode najčešće reakcije. Neželjene reakcije na lek iste učestalosti su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti pojavljivanja svake neželjene reakcije je bazirana na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih osoba (videti odeljak 4.4.). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalni bolovi, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4) prijavljeni su nakon primene diklofenaka. Ređe je primećen gastritis.

Sledeća tabela obuhvata neželjena dejstva prijavljena za diklofenak gastrosolventne tablete i/ili druge farmaceutske oblike diklofenaka, prilikom 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	Reakcije preosetljivosti kao što su astma, sistemske anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
Veoma retka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retka	Dezorijentacija, depresija, insomnija, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica.
Retka	Somnolencija.
Veoma retka	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaj čula ukusa, cerebrovaskularni akcident.
Poremećaji oka	
Veoma retka	Poremećaj vida (zamućenje vida, 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	Kunis-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, smanjen apetit.
Retka	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijska dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus, sa ili bez krvarenja ili perforacije.
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 striktore nalik dijafragmi, 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</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell</i> -ov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, reakcije fotosenzitivnosti, purpura, uključujući alergijsku purpuru, <i>Henoch-Schonlein</i> purpura, pruritus.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retka	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefritički sindrom, tubulointersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.
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).

Tokom terapije sa NSAIL zabeleženi su i edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija.

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: povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, tinitus 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

Lek Diklofenak HF sadrži diklofenak-natrijum, nesteroidni lek sa izraženim antireumatskim, analgetičkim, antiinflamatornim i antipiretičkim dejstvom. Inhibicija biosinteze prostaglandina, koja je dokazana u eksperimentima, se smatra osnovnim mehanizmom dejstva. Prostaglandini imaju glavnu ulogu u izazivanju inflamacije, bola i groznice (povišene telesne temperature).

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

Farmakodinamsko dejstvo

Kod reumatskih bolesti, antiinflamatorna i analgetička svojstva diklofenaka izazivaju klinički odgovor koji karakteriše izrazito ublažavanje znakova i simptoma kao što su bol u mirovanju, bol u toku pokreta, jutarnja ukočenost i oticanje zglobova, kao i do poboljšanja opšteg funkcionisanja.

Kod posttraumatskih i postoperativnih inflamatornih stanja, diklofenak brzo ublažava spontani bol i bol u toku kretanja i umanjuje oticanje u inflamaciji i edem rane.

U kliničkim ispitivanjima takođe je utvrđeno da diklofenak ispoljava izražen analgetički efekat kod umerenih i jakih bolova nereumatičnog porekla. Kliničke studije takođe su otkrile da diklofenak u primarnoj dismenoreji dovodi do ublažavanja bola i smanjenja obima krvarenja.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja primene diklofenaka kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim reumatoidnim artritismom (JRA)/juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) su ograničena. U randomizovanoj, dvostruko slepoj, dvonedelnoj studiji sa paralelnim grupama kod dece uzrasta od 3 do 15 godina sa JRA/JIA, efikasnost i bezbednost dnevnih doza diklofenaka od 2-3 mg/kg telesne mase poredena je sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK, 50-100 mg/kg telesne mase/dan) i placebom, pri čemu je po 15 pacijenata bilo u svakoj grupi. U globalnoj proceni, 11 od 15 pacijenata sa diklofenakom, 6 od 12 pacijenata sa acetilsalicilnom kiselinom i 4 od 15 pacijenata sa placebom pokazalo je poboljšanje sa razlikom koja je bila statistički značajna ($p < 0,05$). Broj bolnih zglobova se smanjio sa diklofenakom i ASK, ali se povećao sa placebom. U drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, 6-nedelnoj studiji sa paralelnim grupama 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 indometacinom (dnevna doza 2-3mg/kg telesne mase, $n=23$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Diklofenak se u potpunosti resorbuje iz gastrozistentnih tableta nakon njihovog prolaska kroz želudac. Iako je resorpcija brza, njen početak može biti odložen zbog gastrozistentne obloge tablete.

Maksimalna koncentracija diklofenaka u plazmi se postiže za oko 2 sata i iznosi 1,5 mikrograma/mL nakon primene doze od 50 mg ($1,5 \text{ mikrogram/mL} = 5 \text{ mikromola/L}$).

Prolazak tablete kroz želudac je sporiji kada se unese sa obrokom ili posle njega, nego kada se uzima pre obroka, ali količina resorbovanog diklofenaka ostaje ista.

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

Resorbovana količina je linearno povezana sa dozom.

Koncentracije u plazmi postignute kod dece kojima se daju ekvivalentne doze (mg/kg telesne mase) slične su koncentracijama dobijenim kod odraslih.

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, najvećim delom 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 više u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi, i ostaju više 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.

Biotransformacija

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, 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

Pretklinički podaci iz studija akutne i toksičnosti ponovljenih doza, kao i studije genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti sa diklofenakom nisu otkrili specifičnu opasnost za ljude uz predviđene terapijske doze. U standardnim pretkliničkim studijama na životinjama nije bilo dokaza da diklofenak ima teratogeni potencijal kod miševa, pacova ili zečeva.

Diklofenak nije imao efekat na fertilitet odraslih pacova. Izuzev minimalnog fetalnog uticaja kod primene doza toksičnih za ženku, nije bilo uticaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomaka.

Primena NSAIL (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju kod kunića i implantaciju i placentaciju kod pacova i dovela do prevremenog zatvaranja duktus arteriosusa kod gravidnih pacova. Materinske toksične doze diklofenaka bile su povezane sa distocijom, produženom gestacijom, smanjenom stopom preživljavanja fetusa i intrauterinim zaostatkom rasta kod pacova. Blagi efekti diklofenaka na reproduktivne parametre i porođaj, kao i zatvaranje duktus arteriosusa *in utero* su farmakološke posedice ove klase inhibitora sinteze prostaglandina (videti odeljke 4.3 i 4.6).

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 sa po 10 gastrozistentnih tableta (ukupno 20 gastrozistentnih tableta) 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: 515-01-04703-22-001

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

Datum prve dozvole: 12.04.1988.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.