

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rapten-K[®], 50 mg, obložene tablete

INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži diklofenak-kalijum 50 mg.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza i azo boja - Cochenillerotlack E124 C.I. 16255.
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle obložene tablete, crvene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Reumatoidni artritis;
- Osteoartroza;
- Lumbalni bol;
- Migrenozni napadi;
- Akutna mišićno-koštana oboljenja i povrede, kao što su: periartritis (naročito “smrznuto rame”), tendinitis, tenosinovitis, burzitis, uganuća, istegnuća i iščašenja; ublažavanje bola kod fraktura;
- Ankilozirajući spondilitis;
- Akutni giht;
- Suzbijanje bola i zapaljenjskih procesa pri ortopedskim, stomatološkim i drugim manjim hirurškim intervencijama;
- Pirofosfatna artropatija i pridružena oboljenja.

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.).

Za oralnu upotrebu.

Poželjno je da se lek uzima uz obrok ili nakon obroka.

Tablete treba progutati cele, bez žvakanja i lomljenja, i to sa dovoljnom količinom tečnosti.

Odrasli

Preporučena doza iznosi 100-150 mg na dan, podeljeno u dve do tri pojedinačne doze.
Kod blažih stanja, obično je dovoljno 75*-100 mg dnevno, podeljeno u dve do tri pojedinačne doze.
*Rapten-K tablete se ne mogu deliti, pa se doza od 75 mg ne može postići.

Pri pojavi prvih znakova predstojećeg migrenoznog napada, treba uzeti inicijalnu dozu od 50 mg. U slučajevima kada 2 sata nakon uzimanja prve doze leka smanjenje bola nije dovoljno, može se uzeti sledeća doza od 50 mg. Po potrebi, naredne doze od po 50 mg se uzimaju u intervalima od 4-6 sati, s tim da ukupna dnevna doza ne pređe 200 mg.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Za decu uzrasta iznad 14 godina, preporučena dnevna doza je od 75*-100 mg, podeljeno u dve do tri pojedinačne doze. Lek Rapten-K se ne preporučuje kod dece mlađe od 14 godina.

*Rapten-K tablete se ne mogu deliti, pa se doza od 75 mg ne može postići.

Upotreba diklofenak-kalijuma u migrenoznim napadima kod dece nije ispitivana.

Stariji pacijenti

Iako farmakokinetika diklofenak-kalijuma kod starijih pacijenata nije izmenjena u klinički značajnom obimu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba primenjivati s posebnom pažnjom kod starijih pacijenata, jer su uopšteno podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod slabih starijih pacijenata ili kod pacijenata sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.4). Tokom primene NSAIL terapije pacijente treba pratiti zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja.

Oštećenje funkcije kardiovaskularnog sistema i značajni faktori rizika

Primena diklofenaka je kontraindikovana kod pacijenata kojima je ustanovljena kongestivna insuficijencija srca NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA) klase II-IV, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata koji imaju kongestivnu insuficijenciju srca (NYHA-I) ili značajne faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja, terapiju diklofenakom treba započeti tek nakon pažljive procene. S obzirom da kardiovaskularni rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja, neophodno je primenjivati najmanju efektivnu dozu u najkraćem mogućem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Rapten-K je kontraindikovan kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (videti odeljak 4.3).

Nisu sprovedene studije na pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega, zbog toga se ne mogu dati preporuke o doziranju kod ovih pacijenata. Neophodan je oprez pri primeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do srednjim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Rapten-K je kontraindikovan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.3).

Nisu sprovedene studije na pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, zbog toga se ne mogu dati preporuke o doziranju kod ovih pacijenata. Neophodan je oprez pri primeni diklofenaka kod pacijenata sa blagim do srednjim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

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, povezani sa prethodnom upotrebom NSAIL.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u anamnezi (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Insuficijencija jetre.
- Insuficijencija bubrega.
- Potvrđena kongestivna srčana insuficijencija NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA) klase II-IV, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Diklofenak je, kao i drugi NSAIL, kontraindikovano kod pacijenata kod kojih su se napadi astme, angioedem, urtikarija ili akutni rinitis javljali nakon upotrebe ibuprofena, acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

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).

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Rapten-K sa drugim 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 nesteroidnih antiinflamatornih lekova, i kod diklofenaka, alergijske reakcije, uključujući i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti i bez prethodne izloženosti leku (videti odeljak 4.8). Reakcije preosetljivosti mogu takođe progredirati u *Kounis*-ov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u grudima koji se javlja zajedno sa alergijskom reakcijom na diklofenak.

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

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Rapten-K sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek. U sastav leka ulazi azo boja Cochenillerotlack E124 C.I. 16255 koja može da izazove alergijske reakcije.

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 lečenja, 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 ovog 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, posebno onim praćenim 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 anamnezi, 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 (ASK) 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 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 su: kortikosteroidi za sistemsku primenu, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

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).

NSAIL, uključujući diklofenak, mogu biti povezani sa povećanim rizikom za curenje iz gastrointestinalne anastomoze. Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez nakon gastrointestinalne operacije.

Dejstva na jetru:

Potreban je pažljiv medicinski nadzor pri propisivanju leka Raptan-K 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 Raptan-K 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 zabeležene ozbiljne reakcije na koži, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, povezane sa upotrebom lekova iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, kao što su: eksfolijativni 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 Rapten-K treba prekinuti čim se pojave prvi znaci osipa na koži, lezija sluzokože ili bilo koji drugi znaci preosetljivosti.

SLE (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) 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 kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-I) ili značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljive procene.

S obzirom na to 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.

Potrebno je odgovarajuće praćenje i savetovanje pacijenata sa istorijom hipertenzije i kongestivne srčane insuficijencije (NYHA-I), s obzirom na to 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 (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara) povezanog sa upotrebom diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan), kao i kod dugotrajne terapije.

Pacijentima savetovati da budu na oprezu kako bi na vreme prepoznali bilo kakve znake ili simptome vezane za ozbiljne arteriotrombotičke događaje (kao što su bol u grudima, nedostatak vazduha, slabost, ili nejasan govor) koji se mogu javiti bez ikakvog upozorenja. Ukoliko se ovakav događaj desi, savetovati pacijente da odmah posete lekara.

Hematološki efekti:

Preporučuje se da terapija lekom Rapten-K bude kratkotrajna. 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, otokom nazalne sluzokože (odnosno nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (posebno ukoliko su povezani sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), češće su reakcije na NSAIL, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/astma uzokovana analgeticima), *Quincke*-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 ostali NSAIL mogu prouzrokovati bronhospazam kod pacijenata koji boluju od bronhijalne astme ili je imaju u istoriji bolesti.

Plodnost kod žena:

Upotreba leka Rapten-K može da umanja plodnost žena, pa se iz tog razloga ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje idu na ispitivanje uzroka neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene leka Rapten-K (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

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

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: Kao i drugi NSAIL, diklofenak istovremeno primenjen 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 hiperkalemiju: Istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom, može biti povezana sa porastom koncentracije 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 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Iako izgleda da klinička ispitivanja ne ukazuju da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulanasa, postoje izveštaji o povećanom riziku od krvarenja kod pacijenata koji istovremeno koriste diklofenak i antikoagulans (videti odeljak 4.4). Stoga, da bi bili sigurni da nije potrebna promena doze antikoagulansa, 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 ciklooksigenaze-2 i kortikosteroidi: Istovremena primena diklofenaka sa drugim NSAIL za sistemsku primenu ili kortikosteroidima, može povećati 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 selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina 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. Zbog toga se prilikom istovremene primene ovih lekova preporučuje praćenje koncentracije glukoze u krvi, kao mera predostrožnosti.

Metotreksat: Diklofenak može da inhibira tubularni renalni klirens metotreksata, što dovodi do povećanja koncentracije metotreksata u plazmi. Oprez se preporučuje kada se NSAIL, uključujući diklofenak, primenjuje u periodu kraćem od 24 sata pre terapije metotreksatom, jer može doći do porasta koncentracije

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 poremećene renalne ekskrecije u prisustvu NSAIL.

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

Takrolimus: Moguće je da postoji povećani rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju sa takrolimusom, što može biti posredovano antiprostaglandinskom aktivnošću NSAIL-a i inhibitora kalcineurina u bubrezima.

Hinolonski antibakterijski lekovi: Kao posledica interakcija između hinolonskih antibiotika i NSAIL mogu se javiti konvulzije. One se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez epilepsije ili konvulzija u istoriji bolesti. Zato je potreban poseban oprez kada se razmatra upotreba hinolona kod osoba koje već koriste NSAIL.

Fenitoin: Kada se fenitoin istovremeno upotrebljava sa diklofenakom, preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi, zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

Holestipol i holestiramin: Ovi lekovi mogu indukovati odlaganje ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Stoga se preporučuje primena diklofenaka najmanje 1 sat pre ili 4-6 sati nakon primene holestipola/olestiramina.

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 porasta 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 uticati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja, kao i od srčanih malformacija 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 gubitka i embriofetalnog letaliteta.

Pored toga, kod životinja kojima je u toku perioda organogeneze davan inhibitor sinteze prostaglandina, uočen je porast incidence različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije.

Ukoliko se lek Rapten-K 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:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem *ductus arteriosus-a* i plućnom hipertenzijom);
- poremećaja funkcije bubrega koji može da progredira do renalne insuficijencije sa oligohidramnionom (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 Rapten-K 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

Kao i kod drugih NSAIL, primena diklofenaka može da umani plodnost žena i ne preporučuje se njena primena kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili ispituju uzroke neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene diklofenaka (pogledati i odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti kod kojih se tokom primene 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 ($>1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retka ($<1/10000$); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retka	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema	
Retka	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Veoma retka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica)
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retka	Dezorijentacija, depresija, nesanica, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica
Retka	Somnolencija, zamor
Veoma retka	Parestezije, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički 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
Nepoznata učestalost	<i>Kounis-ov sindrom</i>
Vaskularni poremećaji	
Veoma retka	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	
Retka	Astma (uključujući dispneju)
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>Crohn-ove bolesti</i>), opstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaj, intestinalne striktore nalik dijafragmi, pankreatitis
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povišene vrednosti transaminaza
Retka	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
Veoma retka	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	Osip
Retka	Urtikarija
Veoma retka	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> , toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>), 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 podatka iz dugotrajnih lečenja sa velikom dozom (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 događaja (npr. 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 renalna insuficijencija i oštećenje 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 kod komplikacija kao što su hipotenzija, renalna 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 i opsežnog metabolizma.

Razmotriti upotrebu aktivnog uglja nakon ingestije potencijalno toksične doze, a gastričnu dekontaminaciju (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

Lek Rapten-K sadrži kalijumovu so diklofenaka, koji je nesteroidni lek sa izraženim i klinički dokazanim analgetičkim, antiinflamatornim i antipiretičkim svojstvima. Diklofenak je snažan inhibitor biosinteze prostaglandina i modulator oslobađanja i preuzimanja arahidonske kiseline.

Lek Rapten-K ima brz početak dejstva i stoga je pogodan za lečenje akutnih epizoda bola i inflamacije.

Kod migrenoznih napada diklofenak-kalijum se pokazao efikasnim za ublažavanje glavobolje i mučnine, kao pratećeg simptoma.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle peroralne primene, diklofenak se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Unos hrane ne utiče na resorpciju leka.

Maksimalna koncentracija u plazmi, 20-60 minuta po primeni jedne obložene tablete od 50 mg, bila je 3,9 mikromola/L.

Koncentracija u plazmi je u linearnom odnosu sa veličinom doze.

Diklofenak podleže metabolizmu prvog prolaza i ekstenzivno se metaboliše.

Distribucija

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

Diklofenak je, u niskoj koncentraciji (100 nanograma/mL) detektovan kod jedne dojilje u izlučenom mleku. Procenjeno je da je količina leka koja dospe do odojčeta preko majčinog mleka, ekvivalentna dozi od 0,03 mg/kg/dan (pogledati odeljak 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

Metabolizam

Biotransformacija diklofenaka se delom odvija glukuronidacijom intaktnog molekula, ali uglavnom pojedinačnom i višestrukom hidroksilacijom, praćenom glukuronidacijom.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka iz plazme iznosi 263 ± 56 mL/min (srednje vrednosti $\pm$ SD). Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 1-2 sata.

Ponovljena oralna primena diklofenak-kalijuma tokom 8 dana u dnevnoj dozi od 50 mg tri puta na dan, ne dovodi do akumulacije diklofenaka u plazmi.

Oko 60% primenjene doze izlučuje se urinom u obliku metabolita, a manje od 1% u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se izlučuje u obliku metabolita preko žuči, fecesom.

Posebne populacije pacijenata

Životna dob pacijenta ne utiče na resorpciju, metabolizam ili izlučivanje diklofenaka.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, iz farmakokinetičkih podataka koji se odnose na primenu pojedinačne doze prema uobičajenom doznom režimu, ne može se zaključiti da dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance. Pri klirensu kreatinina manjem od 10 mL/min, teoretski nivoi metabolita u plazmi u stanju ravnoteže su oko četiri puta veći nego kod zdravih ispitanika. Međutim, metaboliti se konačno izlučuju putem žuči.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (hronični hepatitis ili kompenzovana ciroza), kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao kod pacijenata bez oboljenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Relevantni podaci o bezbednosti primene diklofenak-kalijuma navedeni su u ostalim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
- Skrob, kukuruzni
- Povidon K 30
- Magnezijum-stearat
- Natrijum-karboksimetilskrob

Film:

- Akacija
- Saharoza
- Talk
- Cochenillerotlack E124 C.I. 16255
- Povidon K 25
- Makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC) sa 10 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister (ukupno 10 obloženih 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: 515-01-00271-22-001

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

Datum prve dozvole: 21.09.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.