

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rapten Duo, 75 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem
INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 75 mg diklofenak-natrijuma.

Lek Rapten Duo je dvoslojna tableta koja sadrži ukupno 75 mg diklofenak-natrijuma. Prvi, acidorezistentni sloj sadrži 25 mg diklofenak-natrijuma koji se oslobađa odmah po dospevanju u tanko crevo. Drugi sloj sadrži 50 mg diklofenak-natrijuma koji pored produženog, takođe ima i odloženo oslobađanje.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat i FDC Yellow N°6 (E110; C.I. 15985).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Okrugla, bikonveksna, dvoslojna tableta. Jedan sloj je narandžaste boje, drugi sloj je bele do žuto-bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Inflamatorni i degenerativni oblici reumatizma: reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis, osteoartritis i spondiloartritis, psorijatična artropatija, sindrom bolne kičme, vanzgladni reumatizam.
- Akutni mišićno-skeletni poremećaji kao što su: periartritis (npr. „smrznuto rame”), tendinitis, tendosinovitis, 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.

Lek Rapten Duo je najbolje uzimati za vreme ili nakon obroka, ne žvakati i ne deliti tabletu.

Odrasli

Preporučena početna dnevna doza je 75 mg do 150 mg diklofenaka, koja se primenjuje kao jedna do dve tablete sa modifikovanim oslobađanjem od 75 mg leka Raptan Duo.

Maksimalna preporučena dnevna doza diklofenaka je 150 mg.

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

U slučajevima gde su simptomi najizraženiji tokom noći ili ujutru, poželjno je uzimati lek Raptan Duo, 75 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem, uveče.

Deca i adolescenti

Zbog svoje jačine, lek Raptan Duo se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata.

Stariji pacijenti (životnog doba ≥ 65 godina)

Iako farmakokinetika diklofenaka kod starijih pacijenata nije izmenjena u klinički značajnom obimu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod ovih pacijenata, koji su podložniji neželjenim reakcijama u odnosu na opštu populaciju. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod iscrpljenih starijih pacijenata ili onih sa malom telesnom masom (*videti 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.*).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivni gastrični ili duodenalni ulkus, gastrointestinalno krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa ranijom primenom drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Aktivan ili u istoriji bolesti poznati rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dve ili više različitih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Poslednji trimestar trudnoće (*videti odeljak 4.6.*).
- Insuficijencija jetre.
- Hronična bolest bubrega 5. stepena ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Potvrđena kongestivna srčana insuficijencija (NYHA 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

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 diklofenaka sa lekovima iz grupe NSAIL namenjenih za sistemsku primenu, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer ne postoje dokazi koji ukazuju na sinergističku korist, a pri tome postoji potencijalna opasnost od pojave aditivnih 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.

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

Primena diklofenak-natrijuma može da umanjuje 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.

Gastrointestinalna dejstva

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 prethodnih gastrointestinalnih događaja u istoriji bolesti. Njihove posledice su ozbiljnije kod starijih pacijenata. Ukoliko tokom terapije diklofenakom dođe do pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija, 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 krvarenja, ulceracija ili perforacije raste sa povećanjem doze NSAIL kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno 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 gastrointestinalnih krvarenja i perforacija koje mogu da budu sa smrtnim ishodom.

Kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalne 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 (ASA) ili drugim lekovima za koje postoji verovatnoća da povećavaju rizik od gastrointestinalnih poremećaja (*videti informacije u nastavku i odeljak 4.5.*), treba razmotriti kombinovanu primenu lekova sa protektivnim dejstvom (npr. inhibitora protonске pumpe ili misoprostola).

Pacijente sa gastrointestinalnom toksičnošću u istoriji bolesti, 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 mogu da povećaju rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su kortikosteroidi namenjeni za oralnu upotrebu, antikoagulantni lekovi kao što je varfarin, antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (*videti odeljak 4.5.*).

Potreban je pažljiv medicinski nadzor i oprez kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili sa *Crohn*-ovom bolešću zbog mogućeg pogoršanja njihovog stanja (*videti odeljak 4.8.*).

NSAIL, uključujući diklofenak, mogu biti povezani sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez pri primeni diklofenaka nakon gastrointestinalne hirurške intervencije.

Dejstvo na jetru

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

U toku primene NSAIL, uključujući diklofenak, moguće je povećanje vrednosti jednog ili više enzima jetre. U toku dugotrajne terapije diklofenakom preporučuje se redovno praćenje parametara funkcije jetre kao mera predostrožnosti. Ukoliko poremećene vrednosti testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršavaju, ukoliko se razviju klinički znaci ili simptomi oštećenja funkcije jetre ili dođe do pojave drugih reakcija (npr. eozinofilija, osip), primenu diklofenaka treba prekinuti. Za vreme terapije diklofenakom moguć je nastanak hepatitisa bez prodromalnih simptoma.

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

Dejstvo na bubrege

S obzirom na to da lekovi iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, mogu da dovedu do retencije tečnosti i pojave edema, preporučuje se poseban oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca ili bubrega, kod pacijenata sa hipertenzijom u istoriji bolesti, kod starijih pacijenata, 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 velikih hirurških intervencija (*videti odeljak 4.3.*). U ovakvim slučajevima, kao posebna mera predostrožnosti tokom terapije diklofenakom, preporučuje se praćenje funkcije bubrega. Prekid terapije je obično praćen oporavkom do stanja koje je postojalo pre početka terapije.

Dejstvo na kožu

Ozbiljne reakcije na koži, od kojih neke i sa smrtnim ishodom, kao što su eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza su veoma retko prijavljene prilikom upotrebe lekova iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak (*videti odeljak 4.8.*). Uočeno je da kod pacijenata postoji najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije. U najvećem broju slučajeva se ove reakcije javljaju u toku prvog meseca terapije. Terapiju diklofenakom treba prekinuti čim se pojave osip na koži, lezije mukoze ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

Kao i sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, i pri primeni diklofenaka se retko mogu javiti alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije bez prethodnog izlaganja leku. 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.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Potrebno je odgovarajuće praćenje i savetovanje pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) u istoriji bolesti, zato što su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i pojave edema, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da primena diklofenaka, naročito pri velikim dozama (150 mg/dan) i kod dugotrajne terapije, može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Kako bi se potencijalni rizik od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata koji uzimaju NSAIL sveo na minimum, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja, potrebna je primena najmanje efektivne doze tokom najkraćeg mogućeg perioda.

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-1) i pacijenti sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) bi trebalo da

primenjuju diklofenak samo nakon pažljivog razmatranja. S obzirom na to da se rizik za pojavu kardiovaskularnih događaja može povećati sa povećanjem doze i dužinom trajanja terapije, potrebno je da terapija traje što kraće uz primenu najmanje efektivne dnevne doze. Potrebno je periodično ponovno procenjivati potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom kao i odgovor na nju.

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.

Hematološka dejstva

Kao i sa drugim NSAIL, i kod produžene terapije diklofenakom preporučuje se praćenje krvne slike.

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može privremeno da inhibira agregaciju trombocita. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata sa poremećajima hemostaze.

Postojeća astma

Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, otokom nazalne mukoze (npr. nazalni polipi), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (posebno 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. Zato se kod ovih pacijenata preporučuje 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.

Dugotrajna terapija

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.

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

Ovaj lek sadrži boju FDC Yellow N°6 (E110; C.I. 15985), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Navedene interakcije obuhvataju one koje su uočene pri upotrebi diklofenaka u obliku tableta i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

CYP2C9 inhibitori: Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje istovremeno sa CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalnih koncentracija 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 dovede do povećanja koncentracije litijuma u plazmi. Zbog toga se preporučuje praćenje nivoa litijuma u serumu.

Digoksin: Kod istovremene primene, diklofenak može da dovede do povećanja koncentracije digoksina u plazmi. Zbog toga se preporučuje praćenje nivoa digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: Kao i drugi NSAIL, i diklofenak primenjen istovremeno sa diureticima ili antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može da smanji njihovo antihipertenzivno dejstvo. Zato ovakvu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, a pacijentima (posebno starijim) je potrebno

periodično kontrolisati krvni pritisak. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i potrebno je razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga, posebno kod istovremene primene sa diureticima i ACE inhibitorima zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.4.).

Ciklosporin: Diklofenak, kao i drugi NSAIL, može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina zbog dejstva 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 izazivaju hiperkalemiju: Istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom može biti povezana sa povećanom koncentracijom kalijuma u serumu, zbog čega je potrebno često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4.).

Hinolonski antibakterijski lekovi: Prijavljeni su izolovani slučajevi konvulzija koje su mogle biti posledica istovremene primene hinolona i NSAIL.

Očekivane interakcije koje treba uzeti u obzir

Drugi NSAIL i kortikosteroidi: Istovremena primena diklofenaka i drugih NSAIL namenjenih za sistemsku primenu ili kortikosteroida može da poveća rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4.). Istovremena terapija sa acetilsalicilnom kiselinom smanjuje koncentracije u plazmi svakog od njih, iako nije poznat klinički značaj.

Antikoagulantni i antiagregacioni lekovi: Preporučuje se oprez, s obzirom na to da istovremena primena može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4.). Iako klinička ispitivanja nisu pokazala da diklofenak utiče na aktivnost antikoagulantnih lekova, NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulantnih lekova kao što je varfarin (videti odeljak 4.4.). Prijavljeni su slučajevi kod kojih je istovremena primena diklofenaka i antikoagulantnih lekova povećala rizik od krvarenja. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI): Istovremena primena NSAIL namenjenih za sistemsku primenu, uključujući diklofenak, i SSRI može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4.).

Antidijabetici: Klinička ispitivanja su pokazala da diklofenak može da se primenjuje istovremeno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi pojave hipoglikemijskih i hiperglikemijskih dejstava, zbog čega je bilo neophodno korigovati dozu antidijabetika tokom terapije diklofenakom. Iz tog razloga, preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi, kao mera predostrožnosti, tokom istovremene terapije.

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

Holestipol i holestiramin: Ovi lekovi mogu odložiti ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Zbog toga, preporučuje se da se diklofenak primeni najmanje 1 sat pre ili 4 – 6 sati nakon primene holestipola/olestiramina.

Fenitoin: Kod istovremene primene fenitoina i diklofenaka, preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi, zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili na embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na postojanje povećanog rizika od pobačaja, kao i od srčanih malformacija i gastroshize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od nastanka kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa manje od 1% na približno 1,5%.

Smatra se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. U ispitivanjima na životinjama je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i postimplantacionog gubitka i embrifetalnog letaliteta.

Dodatno, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljena je u ispitivanjima na životinjama koje su primale inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, diklofenak ne treba primenjivati, osim ukoliko je to zaista neophodno. Ukoliko se diklofenak primenjuje kod žene koja pokušava da zatrudni ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, potrebno je primeniti najmanju efektivnu dozu i trajanje terapije ograničiti na najkraći mogući period.

Tokom 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 bubrežne insuficijencije sa oligohidramnionom.

Primena inhibitora sinteze prostaglandina na kraju trudnoće može kod majke i novorođenčeta da prouzrokuje: -moguće produženje vremena krvarenja, antiagregaciono dejstvo koje se može javiti čak i pri primeni veoma malih doza.

-inhibiciju kontrakcija uterusa, što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Posledično, primena diklofenaka je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Kao i drugi NSAIL, diklofenak u malim količinama prelazi u majčino mleko. Kako bi se izbegla neželjena dejstva na odojče, diklofenak ne treba primenjivati u toku dojenja.

Plodnost

Kao i prilikom primene drugih NSAIL, primena diklofenaka može da umani plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće da zatrudne ili su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti prekid terapije ovim lekom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti koji u toku terapije NSAIL dožive vrtoglavicu, vertigo, somnolenciju ili druga neželjena dejstva na nivou centralnog nervnog sistema, uključujući poremećaje vida, ne treba da upravljaju vozilima, niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanijih 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 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 ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se 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 i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka, bilo tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene.

Tabela 1.

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Veoma retko	Angioedem (uključujući edem lica)
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retko	Dezorijentisanost, depresija, insomnija, noćne more, iritabilnost, psihotični poremećaj
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, vrtoglavica
Retko	Somnolencija
Veoma retko	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, disgeuzija, cerebrovaskularni događaj
Poremećaji oka	
Veoma retko	Poremećaji vida (zamućen vid, diplopija)
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vertigo
Veoma retko	Tinitus, oštećenje sluha
Kardiološki poremećaji	
Povremeno*	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima
Nepoznato	Kounis-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	
Veoma retko	Hipertenzija, vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko	Astma / bronhospazam (uključujući dispneju)
Veoma retko	Pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, bol u abdomenu, flatulencija, smanjenje apetita
Retko	Gastritis, gastrointestinalna hemoragija, hematemeza, hemoragična dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus (sa krvarenjem ili perforacijom ili bez njih)
Veoma retko	Kolitis (uključujući hemoragični kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohn-ove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaji, intestinalne striktore, pankreatitis
Nepoznato	Ishemijski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećanje vrednosti transaminaza
Retko	Hepatitis sa ili bez žutice, poremećaj funkcije jetre
Veoma retko	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Retko	Urtikarija

<i>Veoma retko</i>	Bulozni dermatitis, ekcem, eritem, multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell</i> -ov sindrom), eksfolijativni dermatitis, alopecija, fotosenzitivna reakcija, purpura, alergijska purpura, <i>Henoch-Schonlein</i> purpura, pruritus
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
<i>Veoma retko</i>	Akutno oštećenje funkcije bubrega (akutna bubrežna insuficijencija), hematurija, proteinurija, nefritički sindrom, tubulo-intersticijalni nefritis, bubrežna papilarna nekroza
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
<i>Retko</i>	Edem

*Učestalost zasnovana na podacima primene velike doze (150 mg/dan) tokom dužeg vremenskog perioda.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju na to da je primena diklofenaka, posebno pri velikim dozama (150 mg/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.*).

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. Predoziranje može uzrokovati simptome kao što su povraćanje, gastrointestinalna hemoragija, dijareja, vrtoglavica, tinitus ili konvulzije. Kod značajnog trovanja, mogu nastati akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje funkcije jetre.

Terapijske mere

Terapijske mere kod akutnog trovanja lekovima iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, uglavnom obuhvataju suportivne mere i simptomatsku terapiju. Suportivne mere i simptomatsku terapiju treba primeniti kada postoje komplikacije kao što su hipotenzija, insuficijencija bubrega, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

Specifične mere, kao što su forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija verovatno ne ubrzavaju proces eliminacije NSAIL, jer se NSAIL, uključujući diklofenak, u visokom procentu vezuju za proteine plazme i imaju ekstenzivan metabolizam.

Nakon uzimanja potencijalno toksične doze treba razmotriti upotrebu aktivnog uglja, a nakon unošenja doza koje su potencijalno opasne po život potrebno je uraditi dekontaminaciju želuca (npr. povraćanje, gastrična lavaža).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati sirćetne kiseline i srodne supstance

ATC šifra: M01AB05

Mehanizam dejstva

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

Diklofenak-natrijum *in vitro* 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.

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 placebo.

U drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, 6-nedeljnoj 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

Resorpcija

Na osnovu vrednosti nepromenjenog diklofenaka izlučenog u urinu (eng. *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 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 upotrebe 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 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

99,7% aktivne supstance se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumine (99,4%). Diklofenak prelazi u sinovijalnu tečnost, gde se maksimalne koncentracije postižu u roku 2-4 sata nakon postizanja maksimalnih vrednosti u plazmi. Pravidno poluvreme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi 3-6 sati. Dva sata nakon dostizanja maksimalnih vrednosti u plazmi, koncentracije aktivne supstance u sinovijalnoj tečnosti su već veće od onih u plazmi, i ostaju veće do 12 sati.

Diklofenak je detektovan u niskoj koncentraciji (100 nanograma/mL) u majčinom mleku. Procenjena količina diklofenaka koju odojče unese majčinim mlekom odgovara dozi od 0,03 mg/kg/dan.

Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka se odvija delimično kroz glukuronidaciju nepromenjenog molekula, ali uglavnom pojedinačnom i višestrukom hidroksilacijom i metoksilacijom, čime nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina prevodi u konjugate glukuronske kiseline. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u značajno manjoj meri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupan sistemski klirens diklofenaka iz plazme 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 nepromenjenog molekula i u obliku metabolita, od kojih je većina takođe prevedena u glukuronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se izlučuje u obliku metabolita putem žuči u feces.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Nisu zapažene relevantne razlike u resorpciji, metabolizmu ili 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

Nakon propisanog doziranja, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega se ne može zaključiti da dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance na osnovu kinetike pojedinačne doze. Pri klirensu kreatinina manjem od 10 mL/min, izračunate ravnotežne vrednosti 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, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao kod pacijenata bez oboljenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički 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 prekliničkim 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 zaostatkom 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

- Skrob, kukuruzni
- Laktoza, monohidrat
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Hipromeloza
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat
- Acryl-eze white (metakrilna kiselina, kopolimer; titan-dioksid; talk; trietil-citrat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; natrijum-hidrogenkarbonat; natrijum-laurilsulfat)
- Simetikon, emulzija 30%
- FDC Yellow N°6 (E110; C.I. 15985).

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.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC-Al folija) sa 10 tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 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: 515-01-00327-21-002

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

Datum prve dozvole: 26.08.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.