

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Diclac DUO 75 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem (dvoslojna tableta) sadrži 75 mg diklofenaknatrija: 12,5 mg diklofenaknatrija koji se brzo oslobađa i 62,5 mg diklofenaknatrija koji se sporo oslobađa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 40 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Okrugla, dvoslojna tableta, ravnih površina (bijelo-ružičaste), promjera 7 mm±0,2mm i debljine 4,2 mm-4,6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Diclac DUO je indiciran u odraslih osoba za ublažavanje boli i upale različitog intenziteta u nizu stanja, uključujući:

- upalni i degenerativni oblici reumatskih bolesti: reumatoidni artritis, osteoartritis i spondiloartritis (ankilozantni spondilitis i srodne bolesti), psorijatična artropatija, bolna stanja kralježnice, izvanzglobni reumatizam
- akutni mišićno-koštani poremećaji kao što su periartritis (npr. ukočeno rame), tendinitis, tenosinovitis, burzitis
- druga bolna stanja: posttraumatska stanja (prijelomi, uganuća, iščašenja), bol u donjem dijelu leđa, naprezanja; postoperativna bolna stanja nakon manjih ortopedskih, stomatoloških i drugih manjih kirurških zahvata,
- bolna i/ili upalna stanja u ginekologiji, npr. primarna dismenoreja ili upala jajnika i jajovoda i menoragija
- akutni giht

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

##### *Odrasli*

Preporučena doza je jedna tableta jedanput do dvaput dnevno.

Maksimalna preporučena dnevna doza Diclac DUO 75 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem je 150 mg.

Kada su simptomi najizraženiji tijekom noći ili jutro, preporučuje se uzimati ovaj lijek navečer.

#### *Starije osobe (bolesnici stariji od 65 godina)*

Iako farmakokinetika Diclac Duo 75 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem nije narušena u klinički značajnoj mjeri u starijih bolesnika, nesteroidni protuupalni lijekovi moraju se primjenjivati s osobitim oprezom u ovih bolesnika, posebice u nemoćnih starijih bolesnika ili onih s niskom tjelesnom težinom. Posebno se preporučuje primjena najniže učinkovite doze u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4.). Liječenje treba nadzirati u redovitim intervalima te prekinuti ako se ne utvrdi korist od liječenja ili se pojavi intolerancija.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne mogu dati specifične preporuke za prilagodbu doze. Savjetuje se oprez prilikom primjene diklofenaka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne mogu dati specifične preporuke za prilagodbu doze. Savjetuje se oprez prilikom primjene diklofenaka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Diclac DUO 75 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem nisu namijenjene za primjenu u djece i adolescenata.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tabletu treba progutati cijelu, bez žvakanja uz puno tekućine, za vrijeme ili neposredno nakon obroka, a ne na prazan želudac.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivni gastrički ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u anamnezi vezani uz prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u anamnezi (dvije ili više odvojenih epizoda potvrđenih ulceracija ili krvarenja).
- zadnje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- zatajenje jetre
- kronična bubrežna bolest stadij 5 (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest
- kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), diklofenak je također kontraindiciran u bolesnika u kojih primjena acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova može potaknuti pojavu astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa (tj. reakcije križne reaktivnosti izazvane nesteroidnim protuupalnim lijekom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., te gastrointestinalne i kardiovaskularne učinke u nastavku).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ovog lijeka s NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog odsutnosti dokaza o prednostima sinergističkog učinka i potencijalne pojave dodatnih nuspojava.

Iz medicinskih razloga potreban je oprez u starijih osoba, posebno u slabijih starijih bolesnika ili onih s niskom tjelesnom težinom (vidjeti dio 4.2.).

Kao i drugi NSAIL-ovi, diklofenak može prikriti znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamičkih svojstava.

Upotreba diklofenaka može oštetiti plodnost žena, te se ne preporučuje u žena koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.6.).

#### Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, zabilježeni su uz sve NSAIL-ove, uključujući diklofenak. Mogu se javiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Njihove su posljedice općenito ozbiljnije u starijih osoba. U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije u bolesnika liječenih diklofenakom, primjenu lijeka je potrebno prekinuti.

Sa svim NSAIL-ovima, uključujući diklofenak, neophodan je neposredan liječnički nadzor, a poseban oprez je potreban prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na gastrointestinalne poremećaje ili onima čija anamneza ukazuje na gastričku ili intestinalnu ulceraciju, krvarenje ili perforaciju (vidjeti dio 4.8.). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije povećava se s povišenjem doza NSAIL-ova, uključujući diklofenak, posebno u bolesnika s ulkusom u anamnezi, naročito ako je popraćen komplikacijama poput krvarenja ili perforacije (vidjeti dio 4.3). Učestalost nuspojava na NSAIL-ove povećana je u starijih bolesnika, posebno gastrointestinalna krvarenja i perforacije koji mogu biti fatalni.

Kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalne toksičnosti u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako je bio praćen komplikacijama poput krvarenja ili perforacije, te u starijih osoba, liječenje treba započeti i održavati najnižom djelotvornom dozom.

U tih bolesnika, kao i u bolesnika koji moraju istodobno primjenjivati lijekove koji sadrže niske doze acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili druge lijekove koji mogu povećati gastrointestinalni rizik, potrebno je razmotriti primjenu kombiniranog liječenja protektivnim lijekovima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, moraju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), osobito na početku liječenja. Preporučuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, poput peroralnih kortikosteroida, antikoagulansa poput varfarina, antitrombotičnih lijekova poput acetilsalicilatne kiseline ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) (vidjeti dio 4.5.).

Pomni liječnički nadzor i oprez su neophodni u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

NSAIL-ovi, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pomni medicinski nadzor i oprez pri primjeni diklofenaka nakon gastrointestinalnog kirurškog zahvata.

#### Učinci na jetru

Pažljiv liječnički nadzor potreban je prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre jer se njihovo stanje može pogoršati.

Pri primjeni NSAIL-ova, uključujući diklofenak, mogu porasti vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima. Pri produženom liječenju diklofenakom, kao mjera predostrožnosti indicirano je redovito praćenje funkcije jetre. Ako odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, ako se razviju klinički znakovi ili simptomi koji upućuju na bolest jetre ili se jave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), primjena diklofenaka se mora obustaviti. Hepatitis se može javiti pri uporabi diklofenaka bez prodromalnih simptoma.

Nužan je oprez pri primjeni diklofenaka u bolesnika s hepatičkom porfirijom jer može izazvati napadaj.

#### Učinci na bubrege

Budući da je pri primjeni NSAIL-ova, uključujući diklofenak, zabilježena retencija tekućine i pojava edema, nužan je poseban oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije srca ili bubrega, s hipertenzijom u anamnezi, u starijih osoba, u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike ili lijekove koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega, te u bolesnika u kojih je zbog bilo kojeg razloga značajno smanjen volumen izvanstanične tekućine, npr. prije ili nakon opsežnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 4.3.). U tim se slučajevima pri primjeni diklofenaka kao mjera opreza preporučuje praćenje funkcije bubrega. Obustavi li se uzimanje lijeka, obično nastupa oporavak do stanja kakvo je bilo prije početka liječenja.

#### Učinci na kožu

Ozbiljne kožne reakcije, pojedine s fatalnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo rijetko su zabilježene tijekom liječenja NSAIL-ovima, uključujući diklofenak (vidjeti dio 4.8.). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od pojave ovih reakcija u ranoj fazi liječenja, a u većini slučajeva one započinju unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje diklofenakom mora se obustaviti kod prve pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Kao i s drugim NSAIL-ovima, uključujući diklofenak, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, također se mogu javiti u rijetkim slučajevima i bez ranije izloženosti lijeku. Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u prsištu koja se javlja u vezi s alergijskom reakcijom na diklofenak.

#### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili kongestivnog zatajenja srca (NYHA I) nužno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje, jer su uz terapiju NSAIL-ovima zabilježeni retencija tekućine i edemi.

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja ukazuju da primjena diklofenaka, osobito pri visokim dozama (150 mg dnevno), te tijekom dugotrajnog liječenja, može biti povezana s manjim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar). Kako bi se smanjio potencijalni rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja u bolesnika koji uzimaju NSAIL-ove, osobito u onih s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu u najkraćem mogućem trajanju.

Bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA I) i bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) smiju se liječiti diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja. S obzirom da se kardiovaskularni rizici kod primjene diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu i uz najkraće moguće trajanje. U bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma te odgovor na terapiju.

Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih arterijskih trombotičnih događaja (npr. bol u prsištu, nedostatak zraka, slabost, nerazgovijetan govor), što se može dogoditi bez upozorenja. Bolesnike je potrebno uputiti da se odmah jave liječniku u slučaju takvog događaja.

### Hematološki učinci

Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, kao i s ostalim NSAIL-ovima, preporučuje se praćenje krvne slike.

Kao i ostali NSAIL-ovi, diklofenak može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze potrebno je pažljivo pratiti.

### Bolesnici s astmom

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nosne sluznice (tj. nazalnim polipima), kroničnim opstruktivnim plućnim bolestima ili kroničnim infekcijama respiratornog trakta (osobito ako su povezane sa simptomima nalik alergijskom rinitisu), reakcije na NSAIL-ove, poput egzacerbacije astme (takozvana intolerancija na analgetike/analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije, češće su nego u drugih bolesnika. Stoga se u takvih bolesnika preporučuju posebne mjere opreza (spremnost na hitnu intervenciju). To se odnosi i na bolesnike u kojih se javljaju alergijske reakcije na druge tvari, npr. kožne reakcije, svrbež ili urtikarija.

Dugotrajno liječenje: Sve bolesnike koji primaju nesteroidne protuupalne lijekove treba pratiti, kao mjeru opreza, npr. funkciju bubrega, funkciju jetre (može doći do povećanja jetrenih enzima) i krvnu sliku. To je osobito važno u starijih osoba.

Diclac DUO sadrži 40 mg laktoze po jednoj tableti s prilagođenim oslobađanjem. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s prilagođenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Sljedeće interakcije uključuju one opažene s diklofenak želučanootpornim tabletama i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka.

*Zapažene interakcije koje treba uzeti u obzir*

Inhibitori CYP2C9: Preporučuje se oprez kod istodobnog propisivanja diklofenaka s CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), budući da to može rezultirati značajnim povećanjem vršne koncentracije diklofenaka u plazmi i produljenjem izloženosti diklofenaku.

Induktori CYP2C9: Preporučuje se oprez kod propisivanja diklofenaka s induktorima enzima CYP2C9 (kao što je rifampicin) jer to može rezultirati značajnim smanjenjem koncentracije diklofenaka u plazmi i smanjenjem izloženosti diklofenaku.

Litij: Ako se primjenjuju istodobno, diklofenak može povećati koncentraciju litija u plazmi. Preporučuje se praćenje razine litija u serumu.

Digoksin: Ako se primjenjuju istodobno, diklofenak može povećati koncentraciju digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje razine digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lijekovi: Poput ostalih NSAIL-ova, istodobna primjena diklofenaka s diureticima ili antihipertenzivnim lijekovima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)) može uzrokovati smanjenje njihovog antihipertenzivnog učinka. Stoga se ta kombinacija mora primjenjivati s oprezom, a bolesnicima, osobito onima starijima, mora se povremeno kontrolirati krvni tlak. Bolesnici moraju biti adekvatno hidrirani, te je potrebno posvetiti pažnju praćenju bubrežne funkcije nakon početka istodobnog liječenja i periodično nakon toga, osobito pri istodobnoj primjeni s diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin: Diklofenak, kao i drugi NSAIL-ovi, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na prostaglandine bubrega. Stoga diklofenak treba davati u dozama nižim od onih koje bi se davale bolesnicima koji ne dobivaju ciklosporin.

Lijekovi za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju: Istodobno liječenje diureticima koji štede kalij, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom može biti povezano s povišenim serumskim razinama kalija, koje je stoga potrebno češće pratiti (vidjeti dio 4.4.).

Kinolonski antibiotici: Postoje izolirana izvješća o prijavljenim konvulzijama prilikom istodobne primjene kinolona i nesteroidnih protuupalnih lijekova.

*Očekivane interakcije koje treba uzeti u obzir*

Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i kortikosteroidi: Istodobna primjena diklofenaka s drugim sistemskim NSAIL-ovima ili kortikosteroidima može povećati rizik gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija (vidjeti dio 4.4.). Istodobna primjena diklofenaka i acetilsalicilatne kiseline smanjuje njihove koncentracije u plazmi, ali klinički značaj nije poznat.

Antikoagulansi i antitrombotici: Potreban je oprez jer istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako klinička ispitivanja ne ukazuju na to da diklofenak utječe na djelovanje antikoagulansa, zabilježeni su slučajevi povećanog rizika od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju diklofenak i antikoagulanse. Stoga se preporučuje pomno praćenje takvih bolesnika.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): Istodobna primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antidijabetici: Klinička ispitivanja su pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijabeticima bez posljedica po njihov klinički učinak. No, bilo je izoliranih prijava hipoglikemijskih i hiperglikemijskih učinaka, zbog kojih je bilo nužno mijenjati doze antidijabetika tijekom liječenja diklofenakom. Stoga se, kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni, preporučuje praćenje razine glukoze u krvi.

Metotreksat: Diklofenak može inhibirati tubularni bubrežni klirens metotreksata čime se povisuje razina metotreksata. Preporučuje se oprez kada se NSAIL-ovi, uključujući diklofenak, daju u periodu manjem od 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata jer se može povisiti koncentracija metotreksata u krvi, a to povećava toksičnost tog lijeka.

Fenitoin: Prilikom istodobne primjene fenitoina i diklofenaka, preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

Kolestipol i kolestiramin: Ovi lijekovi mogu odgoditi ili smanjiti apsorpciju diklofenaka. Stoga se preporučuje uzeti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanih pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik razvoja kardiovaskularnih malformacija povisio se s manje od 1% na približno 1,5%.

Pretpostavlja se da rizik raste s dozom i trajanjem liječenja. U životinja je opaženo kako primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i post-implantacijskog gubitka i do embrio-fetalnog letaliteta.



Pored toga, zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena diklofenaka može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljena su suženja arterioznog duktusa, nakon primjene diklofenaka u drugom tromjesečju trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka primjene. Radi navedenoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne bi trebao primjenjivati osim u slučaju kada je neophodan.

Ako diklofenak primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti ili ako se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što niža, a trajanje liječenja što kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterioznog duktusa.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- izložiti fetus sljedećim rizicima:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje *ductusa arteriosusa* i pulmonalna hipertenzija);
- renalnoj disfunkciji koja može progredirati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti gore);

- izložiti majku i dijete na kraju trudnoće sljedećim rizicima:

- moguće produljenje vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibicija kontrakcije uterusa s posljedičnim odgođenim ili produljenim porodom.

Zbog toga je diklofenak kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće.

#### Dojenje

Kao i drugi NSAIL-ovi, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se diklofenak ne smije primjenjivati tijekom dojenja, kako bi se izbjegli neželjeni učinci na dojenče.

#### Plodnost

Kao i drugi NSAIL-ovi, diklofenak može oštetiti plodnost žena, te se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju problema sa začećem, ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.4.).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici koji su za vrijeme uporabe diklofenaka imali omaglicu, vrtoglavicu, somnolenciju, neki drugi poremećaj središnjeg živčanog sustava, uključujući poremećaje vida, moraju se suzdržati od vožnje automobila ili upravljanja strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanih slučajeva ili slučajeva iz literature (Tablica 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, od najčešćih prema najrjeđima, na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće opažene nuspojave su gastrointestinalne. Mogu se pojaviti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad fatalno, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.). Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.) zabilježeni su nakon primjene. Manje često je zabilježen gastritis.

Sljedeće nuspojave uključuju one prijavljene kod kratkotrajne ili dugotrajne primjene.

**Tablica 1**

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko	Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Vrlo rijetko	Angioedem (uključujući edem lica)
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Dezorijentiranost, depresija, nesаница, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaj
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Glavobolja, omaglica
Rijetko	Somnolencija
Vrlo rijetko	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, disgeuzija, cerebrovaskularni inzult
<b>Poremećaji oka</b>	
Vrlo rijetko	Poremećaji vida (zamagljen vid, diplopija)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često	Vertigo



Vrlo rijetko	Tinitus, oštećenje sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često*	Infarkt miokarda, zatajenje srca, palpitacije, bol u prsištu
Nepoznato	Kounisov sindrom
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Rijetko	Astma/bronhospazam (uključujući dispneju)
Vrlo rijetko	Pneumonitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, flatulencija, smanjeni apetit
Rijetko	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, krvavi proljev, melena, gastrointestinalni ulkus (s ili bez krvarenja ili perforacije)
Vrlo rijetko	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaji jednjaka, intestinalne strikture poput dijafragme, pankreatitis
Nepoznato	Ishemijski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	Porast razine transaminaza
Rijetko	Hepatitis s ili bez žutice, poremećaj funkcije jetre
Vrlo rijetko	Fulminantni hepatitis, hepatična nekroza, zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Osip
Rijetko	Urtikarija

Vrlo rijetko	Bulozni dermatitis, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotosenzibilna reakcija, purpura, alergijska purpura, Henoch-Schonlein purpura, pruritus
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Akutna ozljeda bubrega (akutno zatajenje bubrega), hematurija, proteinurija, nefritički sindrom, tubulo-intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Rijetko	Edem

\*Učestalost odražava podatke dugotrajnog liječenja visokom dozom (150 mg/dan).

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s primjenom diklofenaka, osobito pri visokoj dozi (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Tijekom primjene NSAIL-ova prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Ne postoji tipična klinička slika predoziranja diklofenakom. Predoziranje može izazvati simptome poput povraćanja, gastrointestinalnog krvarenja, dijareje, omaglice, tinitusa ili konvulzija. U slučaju teškog trovanja moguće je akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

### Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja NSAIL-ovima, uključujući diklofenak, u osnovi se sastoji od potpornih mjera i simptomatskog liječenja. Potporne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti pri komplikacijama poput hipotenzije, zatajenja bubrega, konvulzija, gastrointestinalnih poremećaja i respiratorne depresije.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize ili hemoperfuzije vjerojatno neće biti od pomoći u eliminaciji NSAIL-ova, uključujući diklofenak, zbog njihovog izrazitog vezanja na proteine i opsežnog metabolizma.

Nakon ingestije potencijalno toksične prekomjerne doze, može se razmotriti primjena aktivnog ugljena, a nakon ingestije potencijalno po život opasne prekomjerne doze dekontaminacija želuca (npr. povraćanje, ispiranje želuca).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci, derivati octene kiseline i srodni spojevi, ATK oznaka: M01AB05

### Mehanizam djelovanja

Ovaj lijek sadrži diklofenaknatrij, nesteroidni lijek s izraženim antireumatskim, protuupalnim, analgetskim i antipiretskim svojstvima. Inhibicija biosinteze prostaglandina koja je dokazana u eksperimentima, smatra se temeljnim za njegov mehanizam djelovanja. Prostaglandini igraju glavnu ulogu u izazivanju upale, boli i vrućice.

Diklofenaknatrij *in vitro* ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici u koncentracijama ekvivalentnima koncentracijama koje se postižu u ljudi.

### Farmakodinamički učinci

Kod reumatskih bolesti, protuupalna i analgetska svojstva diklofenaka izazivaju klinički odgovor koji karakterizira primjetno olakšanje znakova i simptoma kao što su bol u mirovanju, bol u pokretu, jutarnja ukočenost i oticanje zglobova, kao i poboljšanje funkcije.

U posttraumatskim i postoperativnim upalnim stanjima, diklofenak brzo ublažava i spontanu bol i bol prilikom pokreta te smanjuje upalne otekline i edem rane.

Postoji ograničeni broj kliničkih ispitivanja vezano za iskustva u primjeni diklofenaka u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA).

U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvotjednom paralelnom skupnom ispitivanju na djeci u dobi od 3 do 15 godina s JIA, uspoređivana je djelotvornost i sigurnost primjene diklofenaka u dnevnoj dozi od 2-3 mg/kg tjelesne težine u odnosu na acetilsalicilatnu kiselinu (ASS, 50 -100 mg/kg tjelesne težine/dan) i placebo - 15 bolesnika u svakoj skupini. U završnoj procjeni, 11 od 15 bolesnika na diklofenaku, 6 od 12 pacijenata na acetilsalicilatnoj kiselini i 4 od 15 bolesnika na placebo pokazalo je poboljšanje s razlikom koja je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ). Napetost u zglobovima smanjila se kod bolesnika na diklofenaku i acetilsalicilatnoj kiselini, ali povećala se kod bolesnika na placebo.

U drugom randomiziranom, dvostruko slijepom, paralelnom kliničkom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana u djece u dobi od 4-15 godina s JIA, djelotvornost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne težine,  $n = 22$ ) bila je usporediva s onom indometacina (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne težine,  $n = 23$ ).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Ista količina diklofenaka oslobađa se i apsorbira iz tablete s produljenim/prilagođenim oslobađanjem kao i iz želučanootporne tablete. No, sistemska raspoloživost diklofenaka iz tableta s produljenim/prilagođenim oslobađanjem u prosjeku je 82% od one postignute jednakom dozom diklofenaka primijenjenog u obliku želučanootpornih tableta (vjerojatno zbog metabolizma prvog prolaska kroz jetru ovisnog o brzini oslobađanja). Kao rezultat sporijeg oslobađanja djelatne tvari, vršne plazmatske koncentracije su niže od onih opaženih za želučanootporne tablete.

Srednje vrijednosti vršnih plazmatskih koncentracija diklofenaka od 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l), odnosno 0,4 µg/ml (1,25 µmol/l) postižu se u prosjeku 4 sata nakon primjene tablete s produljenim/prilagođenim oslobađanjem od 100 mg, odnosno 75 mg.

Hrana nema klinički relevantan utjecaj na apsorpciju i sistemsku raspoloživost.

Srednje vrijednosti vršnih plazmatskih koncentracija diklofenaka od 13 ng/ml (40 nmol/l) mogu se zabilježiti 24 sata, odnosno 16 sati nakon primjene tableta s produljenim/prilagođenim oslobađanjem od 100 mg, odnosno 75 mg.

S obzirom da se približno 50% diklofenaka metabolizira tijekom prvog prolaska kroz jetru (učinak „prvog prolaska“), površina ispod krivulje (AUC) nakon peroralne ili rektalne primjene iznosi približno polovinu vrijednosti dobivene nakon parenteralne primjene.

Najniže koncentracije diklofenaka su približno 22 ng/ml (70 nmol/l), odnosno 25 ng/ml (80 nmol/l) tijekom liječenja s diklofenak tabletama s produljenim/prilagođenim oslobađanjem 100 mg jednom dnevno, odnosno 75 mg dva puta dnevno.

Apsorbirana količina linearna je jačini doze. Farmakokinetičko ponašanje ne mijenja se nakon ponovljene primjene. Ne dolazi do akumulacije ako se promatraju preporučeni intervali doziranja.

#### Distribucija

99,7% djelatne tvari je vezano za proteine, uglavnom za albumin (99,4%).

Diklofenak prelazi u sinovijalnu tekućinu gdje se maksimalne koncentracije postižu 2-4 sata nakon postizanja vršnih plazmatskih vrijednosti. Prividno poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine je 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih plazmatskih vrijednosti, koncentracije djelatne tvari već su veće u sinovijalnoj tekućini nego u plazmi te ostaju veće i do 12 sati.

Diklofenak je u niskim koncentracijama (100 ng/ml) zabilježen u majčinom mlijeku jedne dojilje. Procijenjena količina lijeka koju dojenče unese u organizam prilikom dojenja ekvivalentna je dozi od 0,03 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6.).

#### Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka dijelom se odvija glukuronidacijom nepromijenjene molekule, ali većinom jednostrukom i višestrukum hidroksilacijom i metoksilacijom, čime nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina pretvara u konjugate glukuronida. Dva su fenolna metabolita biološki aktivna, ali u znatno manjoj mjeri nego diklofenak.

#### Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi iznosi  $263 \pm 56$  ml/min (srednja vrijednost  $\pm$  SD). Terminalni poluživot u plazmi iznosi 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući 2 aktivna, također imaju kratki poluživot u plazmi od 1 do 3 sata.

Oko 60% primijenjene doze izlučuje se mokraćom u obliku konjugata glukuronida nepromijenjene molekule, te kao metaboliti, od kojih se većina također pretvara u konjugate glukuronida. Manje od 1% izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Ostatak doze eliminira se u obliku metabolita putem žuči u stolici.

#### Posebne skupine bolesnika

*Starije osobe:* nisu opažene bitne razlike u apsorpciji, metabolizmu ili izlučivanju lijeka ovisno o dobi, osim što su u pet bolesnika starije životne dobi, nakon primjene intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta, zabilježene koncentracije 50% više od očekivanih u mladih zdravih ispitanika.

*Oštećenje funkcije bubrega:* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, iz kinetike jednokratne doze pri primjeni uobičajene sheme doziranja ne može se zaključiti dolazi li do nakupljanja nepromijenjene djelatne tvari. Pri klirensu kreatinina manjem od 10 ml/min, pretpostavljene plazmatske razine hidroksi metabolita u stanju ravnoteže su oko 4 puta više nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, metaboliti se na kraju izlučuju putem žuči.

*Oštećenje funkcije jetre:* u bolesnika s kroničnim hepatitisom ili cirozom jetre koja nije dekompenzirana, kinetika i metabolizam diklofenaka isti su kao i u bolesnika bez bolesti jetre.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci iz ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, kao i ispitivanja genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti s diklofenakom nisu ukazali na poseban rizik za ljude u predviđenim terapijskim dozama. U standardnim nekliničkim ispitivanjima na životinjama, nije bilo dokaza da diklofenak ima teratogeni potencijal u miševa, štakora ili kunića.

Diklofenak nije imao utjecaja na plodnost odraslih jedinki u štakora. Osim minimalnih učinaka na fetus pri dozama toksičnim za majku, nije bilo utjecaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomstva.

Primjena NSAIL-ova (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju u kunića te implantaciju i placencijaciju u štakora, a također je dovela i do prijevremenog zatvaranja *ductus arteriosusa* u fetusa skotnih ženki štakora. Doze diklofenaka toksične za majku povezane su s distocijom, produljenim razdobljem gestacije, smanjenim preživljenjem fetusa i intrauterinim zastojem u rastu štakora. Učinci diklofenaka na reproduktivske parametre i porod, kao i intrauterino zatvaranje *ductus arteriosusa*, farmakološke su posljedice skupine lijekova, u koju spada i diklofenak (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
hipromeloza  
celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
kukuruzni škrob  
natrijev škroboglikolat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
željezov oksid, crveni (E 172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PP/Al i PVC/PVDC//Al blister.

Tablete su dostupne u blisterima s po 20 ili 30 tableta s prilagođenim oslobađanjem.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, 10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-663384318

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06.05.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24.07.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. prosinca 2022.