

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Diclo Duo 75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 75 mg diklofenaknatrija (25 mg u obliku želučanootpornih peleta i 50 mg u obliku peleta s produljenim oslobađanjem).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži 3 mg propilenglikola u jednoj kapsuli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda.

Tvrde želatinske kapsule, veličine 2, sa svijetlo plavom kapičicom i bezbojnim prozirnim tijelom, koje sadrže bijele do kremaste okrugle pelete. Na kapsulama je bijelim slovima otisnuto «D75M».

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diclo Duo je indiciran u odraslih za simptomatsko liječenje boli i upale povezanih s:

- artritичnim stanjima: reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozantni spondilitis, akutni giht
- akutnim mišićno-koštanim poremećajima kao što su periartritis, tendinitis, tenosinovitis, burzitis, uganuća, istegnuća i dislokacije,
- frakturama, boli u donjem dijelu leđa,
- ortopedskim, stomatološkim i manjim kirurškim zahvatima
- primarnom dismenorejom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Jedna kapsula dnevno. Ako je potrebno, doza može biti povećana na dvije kapsule dnevno.

Doza diklofenaka ovisi o težini kliničkog stanja. Preporučeni raspon doze za odrasle osobe je između 75 mg i 150 mg diklofenaknatrija na dan podijeljeno u 1 do 2 doze. Ukupna dnevna doza ne bi smjela biti veća od 150 mg.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Duljinu liječenja utvrđuje liječnik. U nekim slučajevima može biti potrebno liječenje Diclo Duo kapsulama tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Kod dugotrajne primjene ukupna dnevna doza može biti smanjena na 75 mg diklofenaknatrija sukladno odgovoru na terapiju.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 18 godina ne smiju uzimati Diclo Duo kapsule.

Starije osobe

Iako farmakokinetika diklofenaka nije kod starijih osoba narušena u klinički značajnoj mjeri, nesteroidni protuupalni (antiinflamatorni) lijekovi (NSAIL) trebaju se u takvih bolesnika, koji su općenito skloniji nuspojavama, primjenjivati s osobitim oprezom. Osobito se preporučuje primjena najnižeg učinkovitog doziranja u slabijih, starijih bolesnika ili osoba s malom tjelesnom težinom (također pogledajte dio 4.4.), a bolesnika se tijekom NSAIL terapije mora pratiti radi utvrđivanja krvarenja u probavnom sustavu.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, nije potrebno smanjenje doze (vidjeti dio 4.4). Za bolesnike s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije, pročitajte dio 4.3.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno smanjenje doze (vidjeti dio 4.4). Za bolesnike s ozbiljnim oštećenjem jetrene funkcije, pročitajte dio 4.3.

Način primjene

Bolesnik treba progutati kapsule cijele, s malo tekućine. Osobama s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje Diclo Duo kapsula tijekom ili odmah nakon jela.

4.3. Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivni ulkus, krvarenje ili perforacija želuca ili crijeva
- gastrointestinalna krvarenja ili perforacije u anamnezi, vezana za prethodna uzimanja NSAIL lijekova. Aktivni ulkus želuca, ili postojanje rekurentnog ulkusa/krvarenja u anamnezi (dvije ili više odvojenih, dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- otprije poznate reakcije bronhospazma, astme, rinitisa ili urtikarije nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih antireumatika/protuupalnih lijekova (NSAIL);
- neobjašnjeni poremećaji hematopoeze
- krvarenje u središnjem živčanom sustavu ili drugo aktivno krvarenje
- teški poremećaj funkcije jetre ili oštećenje funkcije bubrega;
- utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- posljednje tromjesečje trudnoće.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Općenito

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i dalje gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike).

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.

Kao i drugi NSAID, diklofenak zbog svojih farmakodinamičkih svojstava, može prikriti znakove i simptome infekcije. Bolesniku se stoga mora savjetovati da za vrijeme uzimanja diklofenaka potraži liječničku pomoć ukoliko se pojave znakovi infekcije ili se pogoršaju postojeći. Neophodno je utvrditi postoji li indikacija za antiinfektivno/antibiotsko liječenje.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka sa sistemskim NSAID-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 radi nedostatka dokaza o sinergističkom učinku kao i zbog izbjegavanja mogućih dodatnih nuspojava.

Stariji bolesnici

Nužan je oprez u starijih bolesnika. U slabijih starijih bolesnika ili onih s niskom tjelesnom težinom osobito se preporučuje primjena najniže djelotvorne doze. U starijih bolesnika prilikom primjene NSAID-ova postoji veća učestalost nuspojava, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Učinci na probavni sustav

Krvarenja (hematemeza, melena), ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke. Ovi poremećaji općenito imaju mnogo ozbiljnije posljedice u starijih bolesnika.

Rizik za nastanak krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu povećava se s povišenjem doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), posebno u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ulkus, naročito ako je bio praćen komplikacijama kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3), kao i u starijih osoba. Da bi se u ovih bolesnika smanjio rizik od gastrointestinalne toksičnosti liječenje treba započeti i održavati najnižom djelotvornom dozom.

U prije navedenih bolesnika, kao i u bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju s protektivnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitorima protonске pumpe) (vidjeti ispod i dio 4.5).

Bolesnike u kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, osobito starije osobe, potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom, osobito krvarenja iz probavnog sustava, naročito na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao npr. varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici poput acetilsalicilne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Ukoliko tijekom primjene diklofenaka dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjena lijeka se mora odmah prekinuti.

Nužan je pažljiv medicinski nadzor i oprez u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti, budući je moguće pogoršanje bolesti (vidjeti dio 4.8).

Kao kod primjene svih NSAID-ova, uključujući diklofenak, obavezan je pažljiv medicinski nadzor i oprez kada se diklofenak propisuje bolesnicima sa simptomima gastrointestinalnih poremećaja ili onima koji u anamnezi imaju gastrične ili intestinalne ulceracije, krvarenje ili perforacije. (vidjeti dio 4.8)

NSAID-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 kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

Nužan je odgovarajući nadzor i savjetovanje bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do srednje teškog zatajenja srca, jer je kod primjene NSAIL-ova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja upućuju da uporaba diklofenaka, osobito u visokim dozama (150 mg dnevno) te u dugotrajnom liječenju, može biti povezana s manjim povećanjem rizika arterijskih trombotičkih događaja (kao što su infarkt miokarda ili moždani udar).

Pažljivo treba razmotriti propisivanje diklofenaka bolesnicima s nekontroliranom hipertenzijom, oštećenjem srca, već postojećom ishemičnom bolesti srca, začepljenjem perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću.

Također, tek nakon pažljivog razmatranja diklofenakom se smiju liječiti bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje).

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.

Učinci na kožu

Prilikom upotrebe NSAIL-ova, vrlo su rijetko prijavljene ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, a uključivale su ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) (vidjeti dio 4.8). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca liječenja. Ukoliko tijekom primjene diklofenaka dođe do pojave kožnog osipa, lezija sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Učinci na jetru

Kada se diklofenak daje bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre, nužan je pozoran liječnički nadzor jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i pri uzimanju ostalih NSAIL, pri primjeni diklofenaka mogu porasti vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima. Pri produženom liječenju diklofenakom, kao mjera opreza indicirano je redovito praćenje funkcije jetre. Ako odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, ako se razviju ili klinički znaci ili simptomi koji upućuju na bolest jetre ili se jave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), potrebno je prekinuti liječenje diklofenakom. Kod uporabe diklofenaka, hepatitis se može javiti i bez prodromalnih simptoma.

Potreban je oprez kod uporabe diklofenaka u bolesnika s hepatičkom porfirijom jer može izazvati napadaj porfirije.

Učinci na bubrege

Budući je kod primjene NSAIL-ova, uključujući diklofenak, prijavljeno zadržavanje tekućine i nastanak edema potreban je osobit oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije srca ili bubrega, s hipertenzijom u anamnezi, u starijih bolesnika, bolesnika koji istodobno uzimaju i diuretike ili lijekove koji mogu značajno oštetiti funkciju bubrega, kao i u onih bolesnika kojima je iz bilo kojeg razloga značajno smanjen volumen izvanstanične tekućine, npr. prije ili poslije velikih kirurških zahvata (vidjeti dio 4.3). U tim se slučajevima pri primjeni diklofenaka kao mjera predostrožnosti preporučuje praćenje funkcije bubrega.

Obustavi li se uzimanje lijeka, obično nastupa oporavak do stanja kakvo je bilo prije početka liječenja.

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon započinjanja liječenja visokim dozama NSAIL ili liječenja s nekoliko različitih NSAIL-a u pacijenata liječenih tenofovirdizoproksil fumaratom i sa rizičnim faktorima za disfunkciju bubrega. Ako se tenofovirdisoproksil fumarat primjenjuje zajedno s NSAIL, potrebno je pratiti funkciju bubrega.

Hematološki učinci

Kao i ostali NSAIL, i diklofenak može prolazno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo pratiti.

Uzimanje diklofenaka preporučuje se jedino za kratkoročno liječenje. Tijekom dugotrajnog liječenja diklofenakom, kao i za ostale NSAIL, preporučuje se praćenje krvne slike.

Poremećaji dišnog sustava i alergijski poremećaji

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem sluznice nosa (npr. nosni polipi), kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti ili kroničnom infekcijom dišnog sustava (osobito ako je povezano sa simptomima nalik alergijskom rinitisu), mnogo su češće nego u ostalih reakcije na NSAIL-ove, poput astme (takozvana intolerancija na analgetike/analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije. Stoga se preporučuje osobit oprez u takvih bolesnika (pripravnost za hitnu intervenciju). To se odnosi i na bolesnike u kojih se javljaju alergijske reakcije i na druge tvari, npr. kožne reakcije, svrbež ili urtikarija.

Ostale predostrožnosti

Diklofenak treba dati samo nakon pažljive procjene omjera rizika i dobrobiti za bolesnika

- kod kongenitalnog oštećenja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- u sistemskom eritematoznom lupusu (SLE) ili u miješanoj bolesti vezivnog tkiva (vidjeti dio 4.8).

Osobito pažljiv medicinski nadzor potreban je:

- kod poremećaja probavnog sustava
- kod poremećaja kardiovaskularnog sustava
- kod oštećenja funkcije bubrega;
- kod poremećaja funkcije jetre;
- neposredno nakon velikih kirurških operacija
- u starijih bolesnika
- u bolesnika s respiratornim i alergijskim poremećajima;
- u bolesnika koji imaju alergijske reakcije na druge tvari, jer kada se daje diklofenak, povećan je rizik od pojave reakcije preosjetljivosti
- kod hematoloških poremećaja
- u bolesnika s rizikom razvoja infekcija

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (kao što je anafilaktički šok) zabilježene su vrlo rijetko. Na prve znakove reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja diklofenaka liječenje se mora prekinuti te u skladu sa simptomima stručna osoba mora provesti medicinski neophodne postupke.

U svezi utjecaja na plodnost u žena, vidjeti dio 4.6.

Ostale informacije

Kod dugotrajne uporabe diklofenaka potrebno je redovito praćenje funkcije bubrega i krvne slike.

Dugotrajna primjena analgetika, može dovesti do pojave glavobolja koje se ne smiju liječiti povišenjem doze lijeka.

Općenito govoreći, habitualno uzimanje analgetika, osobito kombinacije nekoliko djelatnih tvari, može dovesti do trajnog oštećenja funkcije bubrega s rizikom nastajanja bubrežne insuficijencije (analgetska nefropatija).

Uzimanje NSAIL-ova istodobno s alkoholom može potencirati neželjene učinke uzrokovane djelatnom tvari, osobito one koje zahvaćaju gastrointestinalni trakt ili središnji živčanog sustava.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 3 mg propilenglikola u jednoj kapsuli.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi NSAIL-ovi uključujući salicilate

Istodobna primjena diklofenaka i drugih sistemskih NSAIL-ova može povećati rizik razvoja ulkusa probavnog sustava kao i krvarenja(vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi

Istodobna primjena može povećati rizik razvoja ulkusa probavnog sustava ili krvarenja. (vidjeti dio 4.4).

Digoksin, fenitoin, litij

Uzimanje diklofenaka zajedno s digoksinom, fenitoinom ili litijem može povećati koncentraciju tih lijekova u krvi. Neophodno je praćenje razine litija u serumu. Preporučuje se praćenje razine digoksina, fenitoina i litija u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi

Kao i ostali NSAIL, istodobna primjena diklofenaka s diureticima ili antihipertenzivima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima konvertaze angiotenzina [ACE inhibitori]) može oslabiti njihov antihipertenzivni učinak. Stoga se ta kombinacija mora primjenjivati oprezno, a bolesnicima, osobito onima starijima, povremeno provjeravati krvni tlak.

Pri kombiniranoj terapiji, na početku liječenja, te periodički nakon toga, bolesnicima treba adekvatno nadoknaditi tekućinu, te razmotriti potrebu praćenja funkcije bubrega, osobito pri istodobnoj primjeni s diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti. Istovremena primjena s lijekovima koji štede kalij može biti povezana s povišenom razinom kalija u serumu, koju zbog toga treba često provjeravati (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Istodobna primjena može povećati rizik razvoja krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4).

Antidijabetici

Klinička su ispitivanja pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijabeticima bez posljedica po njihov klinički učinak. No bilo je izoliranih prijava i 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 povećava razina metotreksata. Preporučuje se oprez kada se NSAIL-ovi , uključujući diklofenak, daju u periodu manjem od 24 sata prije primjene metotreksata, jer se povisuje koncentracija metotreksata u krvi, a to povećava toksičnost tog lijeka. Zabilježeni su slučajevi ozbiljne toksičnosti kad su metotreksat i NSAIL, uključujući diklofenak, primijenjeni u razmaku manjem od 24 sata. Ova je interakcija posredovana nakupljanjem metotreksata zbog oštećenja bubrežnog izlučivanja u prisutnosti NSAIL.

Ciklosporin

Diklofenak, kao i drugi NSAIL-ovi, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na prostaglandine bubrega. Stoga treba davati niže doze lijeka od onih koje bi se davale bolesnicima koji ne dobivaju ciklosporine.

Takrolimus

Moguće je povećan rizik pojave nefrotoksičnosti kad se NSAIL primjenjuju s takrolimusom. Ovo može biti posredovano renalnim antiprostaglandinskim učincima NSAIL i inhibitora kalcineurina.

Antikoagulanti i antitrombotici

Potreban je oprez jer istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja. 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. Kao i ostali NSAIL, diklofenak u visokoj dozi može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita.

Probenecid

Lijekovi koji sadrže probenecid mogu odgoditi izlučivanje diklofenaka.

Kinolonski antibiotici

Postoje izolirana izvješća o konvulzijama koje su se mogle dogoditi zbog istodobne primjene kinolona i NSAIL-ova. Ovo se može dogoditi u bolesnika sa ili bez ranije anamneze epilepsije ili konvulzija. Stoga je nužan oprez pri razmatranju primjene kinolona u bolesnika koji već primaju NSAIL.

Kolestipol i kolestiramin

Ovi lijekovi mogu izazvati odgodu ili smanjenje apsorpcije diklofenaka. Stoga se preporučuje uzeti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Srčani glikozidi

Istodobna primjena srčanih glikozida i NSAIL može u bolesnika pogoršati zatajenje srca, smanjiti brzinu glomerularne filtracije (GFR) te povećati razine glikozida u plazmi.

Mifepriston

NSAIL ne treba primjenjivati 8-12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak.

Jaki inhibitori CYP2C9

Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje zajedno s jakim CYP2C9 inhibitorima (kao što su sulfpirazon i vorikonazol) jer to može rezultirati značajnim povećanjem vršne koncentracije diklofenaka u plazmi i produljenoj izloženosti diklofenaku zbog inhibicije metabolizma diklofenaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik pobačaja kao i srčanih malformacija i gastroshiza nakon uzimanja inhibitora prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije se povisio s manje od 1% na otprilike 1,5%. Pretpostavlja se da rizik raste u skladu s dozom i trajanjem liječenja.

Pokazano je na životinjama da davanje inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. U životinja koje su primile inhibitore sinteze prostaglandina tijekom faze organogeneze također je prijavljeno povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući srčane malformacije.

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 arterijskog duktusa nakon primjene diklofenaka u drugom tromjesečju trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka

primjene. Stoga tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne smije davati osim ako je to nužno potrebno. Ukoliko se diklofenak koristi kod žena koje planiraju začeti ili tijekom prvog ili drugog tromjesečja trudnoće, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterijskog duktusa treba razmotriti nakon izloženosti diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterijskog duktusa

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- izložiti fetus sljedećim rizicima:
 - kardiopulmonalna toksičnost (prijevremeno suženje/zatvaranje arterijskog ductusa i plućna hipertenzija
 - oštećenje funkcije bubrega, koja se može pogoršati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti gore).
- izložiti majku i dijete sljedećim rizicima na kraju trudnoće:
 - moguće produljeno vrijeme krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita, koji se može dogoditi čak i pri vrlo niskim dozama
 - inhibicija kontrakcija maternice, s posljedicom odgođenog ili produljenog poroda

Posljedično, uporaba diklofenaka u trećem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Diklofenak i njegovi razgradni produkti izlučuju se u maloj količini u majčinom mlijeku. Stoga, da bi se izbjegli neželjeni učinci na dojenčetu, diklofenak ne treba davati tijekom dojenja.

Plodnost

Uporaba diklofenaka, kao i drugih lijekova za koje se zna da inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina, može smanjiti plodnost u žene te se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća u nastojanju da zatrudne ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid davanja diklofenaka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Diclo Duo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Bolesnici koji su za vrijeme uporabe diklofenaka imali poremećaje vida, vrtoglavicu, somnolenciju ili neki drugi poremećaj središnjeg živčanog sustava trebaju se suzdržati od vožnje automobila ili upravljanja strojevima.

4.8. Nuspojave

Treba imati na umu da su sljedeće nuspojave ovisne o dozi i razlikuju se među pojedincima. Posebno je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (gastritis, erozije, ulkus) ovisan o rasponu doze i trajanju primjene.

Najčešće uočene nuspojave zahvaćaju probavni sustav.

Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon davanja lijeka zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4).

Prilikom liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca.

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 za Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Za procjenu neželjenih učinaka koriste se sljedeće kategorije: Vrlo često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Vrlo rijetko ($< 1/10000$), Nepoznato (ne može se procjeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), pancitopenija, agranulocitoza ¹	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)	Angioneurotski edem (uključujući edem lica, jezika i unutarnjeg larinksa sa suženjem dišnih puteva)	
Psihijatrijski poremećaji			Dezorijentacija, depresija, insomnija, noćne more, uznemirenost, razdražljivost, psihotični poremećaji, anksioznost	Konfuzija, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica, uznemirenost	Somnolencija, umor	Cerebrovaskularni incident, poremećaj osjeta, poremećaj okusa, smetnje pamćenja, konvulzije, tremor, aseptični meningitis ²	
Poremećaji oka			Poremećaji vida, zamagljen vid, dvoslike	Upala očnog živca
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica		Tinitus, prolazno oštećenje sluha	
Srčani poremećaji			Palpitacije, bol u prsima, zatajenje srca, infarkt miokarda	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija	Hipertenzija, vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Astma (uključujući dispneju)	Pneumonitis	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, nadutost, anoreksija	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijski proljev, melena, ulkusi probavnog trakta (s	Pankreatitis, kolitis (uključujući hemoragični kolitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, stomatitis (uključujući ulcerozni	Ishemijski kolitis

		krvarenjem ili perforacijom ili bez njih) koji mogu biti fatalni poglavito u starijih osoba.	stomatitis), glositis, lezije jednjaka, konstipacija, suženja crijeva slična dijafragmi	
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine transaminaza.	Hepatitis, žutica, poremećaj jetre.	Fulminantni hepatitis (bez prodromalnih simptoma), nekroza jetre, zatajenje jetre.	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Urtikarija	Egzantem, ekcem, eritem, multififormni eritem, bulozne erupcije - Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotoosjetljivost, purpura, alergijska purpura, svrbež	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Edem		Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis, papilarna nekroza	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Impotencija	
Infekcije i infestacije			Pogoršanje infektivnih upala (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) ³	

¹ Početni znakovi mogu uključivati: vrućicu, grlobolju, površna oštećenja sluznice usta, simptome slični gripi, tešku iscrpljenost, krvarenje iz nosa i krvarenja u koži.

Tijekom dugotrajne primjene, potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.

² Čini se da su bolesnici s autoimunom bolešću (SLE, miješana bolest vezivnog tkiva) predisponirani za razvoj ovih simptoma.

³ Navedeno može biti povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Ukoliko se za vrijeme uzimanja diklofenaka pojave znakovi infekcije ili se pogoršaju postojeći, bolesniku treba preporučiti da se bez odgode javi liječniku jer je potrebno utvrditi postoji li indikacija za antiinfektivno/antibiotsko liječenje.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Klinička slika predoziranja diklofenakom nije tipična. Predoziranje može izazvati simptome kao što su poremećaj središnjeg živčanog sustava (glavobolja, omaglica, pospanost, gubitak svijesti), povraćanje, krvarenje u probavnom sustavu, proljev, tinitus ili konvulzije. U slučaju izrazito jakog trovanja, moguće je akutno zatajenje bubrega i jetre.

Mjere liječenja

Liječenje bolesnika pri akutnom otrovanju s NSAIL, uključujući i diklofenakom, 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 depresije dišnog sustava.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize i hemoperfuzije vjerojatno ne pomažu u uklanjanju NSAIL, uključujući diklofenak, zbog njihovog izrazitog vezanja na proteine i opsežnog metabolizma.

Nakon uzimanja potencijalno toksične, prevelike doze može se razmotriti primjena aktivnog ugljena, a dekontaminaciju želuca (npr. povraćanje, ispiranje želuca) treba razmotriti nakon uzimanja prevelike doze potencijalno opasne za život.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci, ATK oznaka: M01AB05

Diklofenaknatrij je derivat fenilacetilne kiseline i nesteroidni protuupalni lijek s analgetičkim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima. Diklofenak je inhibitor ciklooksigenaze i na taj način smanjuje sintezu prostaglandina. Smanjenjem razine prostaglandina smanjuje se upalni odgovor u tijelu. Diklofenaknatrij *in vitro* ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici u koncentracijama koje odgovaraju koncentracijama koje se postižu u ljudi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Diklofenak se nakon oralnog davanja brzo apsorbira. Apsorpcija je veća od 90%, međutim, biološka raspoloživost je, zbog razgradnje pri prvom prolazu kroz jetru, približno 60%. Vršne koncentracije u serumu kod oralnih oblika se postižu tijekom 1 do 4 sata, ovisno o vrsti pripravka. Budući da se diklofenak apsorbira u duodenumu i tankom crijevu, hrana smanjuje brzinu apsorpcije, a posljedica je zakašnjeli i niži vrh koncentracija ljekovite djelatne tvari u serumu. Iako hrana smanjuje brzinu apsorpcije, ne smanjuje njezin opseg. Nakon višekratnog davanja, hrana ne utječe na razine diklofenaka u serumu.

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 ostvarivanja vršne koncentracije u plazmi. Prividno poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine je 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih koncentracija u plazmi, koncentracija djelatne tvari već je veća u sinovijalnoj tekućini nego u plazmi te ostaje veća i do 12 sati.

Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka dijelom se odvija glukuronidacijom nepromijenjene molekule, ali većinom jednostrukom i višestrukom hidrosilacijom i metoksilacijom nastaje nekoliko fenolnih

metabolita, od kojih kod većine dolazi do pretvorbe u konjugate glukuronske kiseline. Dva su fenolna metabolita biološki aktivna, ali u znatno manjoj mjeri nego diklofenak.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi iznosi 263 ± 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 1-3 sata. Oko 60% primijenjene doze izlučuje se mokraćom u obliku glukuronid konjugata intaktne molekule te metabolita od kojih se većina također konvertira u glukuronid konjugate. 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 je kod 5 bolesnika starije životne dobi nakon primjene intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta došlo do 50% viših koncentracija u plazmi od očekivanih u mladih zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, iz kinetike pojedinačne 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, teoretske razine hidroksi metabolita u plazmi u stanju ravnoteže su oko 4 puta više nego u zdravih ispitanika. Međutim, metaboliti se na kraju izlučuju putem žuči.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s kroničnim hepatitisom ili nedekompenziranom cirozom, kinetika i metabolizam diklofenaka isti su kao i u bolesnika bez bolesti jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, neklinički podaci nisu pokazali posebnu opasnost za čovjeka koji prelaze one prethodno opisane u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka.

Studije kronične toksičnosti provedene su na štakorima i psima. Kod toksičnih doza diklofenaka, tj. iznad 0,5 odnosno 2,0 mg na kilogram tjelesne mase, ovisno o životinjskoj vrsti, ustanovljeni su ulkusi u probavnim organima te promjene u broju eritrocita i leukocita.

Embriotoksičnost i teratogenost diklofenaka ispitivane su na štakorima, miševima i kunićima. Smrt zametaka i usporeni rast ustanovljeni su samo kada su ženke primale toksične doze ljekovite djelatne tvari. Gestacijsko vrijeme i trajanje porođaja bili su produljeni. Nije opažen utjecaj diklofenaka na fertilitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

pelete:

celuloza, mikrokristalična
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
metakrilatna kiselina / etakrilat kopolimer 1:1
propilenglikol
talk

trietilcitrat
amonio-metakrilat kopolimer, vrst A
amonio-metakrilat kopolimer, vrst B

ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
boja indigokarmin (E132)

Tinta za označavanje:

titanijev dioksid (E171)
šelak
propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) kapsula u blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-807567667

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.11.2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. ožujka 2023.