

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Naklofen duo 75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 75 mg diklofenaknatrija (25 mg u želučanootpornim peletama i 50 mg u peletama s produljenim oslobađanjem).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- saharoza: 88,32 mg/kapsuli
- natrij: 5,48 mg/kapsuli

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda

Tvrde kapsule su plavo-bijele boje, sadržaj kapsula su pelete bijele do krem boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek je indiciran u odraslih za simptomatsko liječenje boli i upale povezanih s:

- artritičnim 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.

Maksimalna preporučena dnevna doza kapsula Naklofen duo iznosi 150 mg.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog 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 tijekom duljeg

vremenskog razdoblja.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 18 godina ne smiju uzimati Naklofen duo kapsule.

Starije osobe

Iako farmakokinetika Naklofena duo nije narušena u klinički značajnoj mjeri u starijih osoba, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) primjenjuju se s osobitim oprezom u takvih bolesnika koji su općenito skloniji nuspojavama. Osobito se preporučuje primjena najnižeg učinkovitog doziranja u slabijih, starijih bolesnika ili osoba s malom tjelesnom težinom (također vidjeti dio 4.4.), a bolesnika se tijekom NSAIL terapije mora pratiti radi utvrđivanja gastrointestinalnog krvarenja.

Oštećenje funkcije bubrega

U 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

U 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 kapsulu cijelu, s nešto tekućine. Osobama s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje kapsule tijekom ili odmah nakon jela.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- otprije poznate reakcije bronhospazma, astme, rinitisa ili urtikarije nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih antireumatika/protuupalnih lijekova (NSAIL)
- neobjašnjeni poremećaji hematopoeze
- postojanje ponavljajućih peptičkih ulceracija ili krvarenja u anamnezi (najmanje dvije različite epizode dokazanih ulceracija ili krvarenja)
- bolesnici s anamnestičkim podacima o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sustavu vezani uz liječenje lijekovima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)
- 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 (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka sa sistemskim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog nedostatka dokaza o sinergističkom učinku te potencijalne pojave dodatnih nuspojava.

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.

Kao i pri uzimanju drugih NSAIL-a, u rijetkim slučajevima mogu se javiti alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, čak i ako nije bilo prethodne izloženosti

lijeku(vidjeti dio 4.8.). 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.

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

Stariji bolesnici

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

Učinci na probavni sustav

Gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, melena), ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod) moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak, s upozoravajućim simptomima ili bez njih i bez obzira na prijašnju anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Ovi poremećaji općenito imaju mnogo ozbiljnije posljedice u starijih bolesnika.

Rizik za nastanak krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu povećava se s povećanjem doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući diklofenak, posebno u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ulkus, osobito 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 acetilsalicilatnom 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. misoprostolom ili inhibitorima protonske 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.

U bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik pojave ulceracije ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulansa kao npr. varfarin, anitrombotika poput acetilsalicilatne kiseline ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, potreban je oprez (vidjeti dio 4.5.).

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

Bolesnike s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti potrebno je pažljivo pratiti i oprezno liječiti jer može doći do egzacerbacije ovih bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Kao kod primjene svih NSAIL-a, uključujući diklofenak, neophodan je strogi medicinski nadzor i oprez pri propisivanju diklofenaka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na poremećaje probavnog sustava ili s anamnezom koja upućuje na ulkus, krvarenje ili perforaciju želuca ili crijeva (vidjeti dio 4.8.).

Učinci na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

U bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do srednje teškog zatajenja srca potrebno je primjereno praćenje i savjetovanje, jer su uz primjenu NSAIL terapije, uključujući diklofenak, zabilježeni retencija tekućine i edemi.

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.

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 najnižu 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

U vrlo rijetkim slučajevima u vezi s primjenom NSAIL-a, uključujući diklofenak, zabilježene su ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke imale smrtni ishod, 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. Ako tijekom primjene diklofenaka dođe do pojave kožnog osipa, lezija sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Učinci na jetru

Prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre nužan je strogi medicinski nadzor jer može doći do pogoršanja njihovog stanja.

Kao i pri uzimanju ostalih NSAIL-a, pri primjeni diklofenaka može doći do porasta vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima. Tijekom produženog liječenja diklofenakom, kao mjera opreza indicirano je redovito praćenje funkcije jetre.

Ako odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, nastanu klinički znakovi ili simptomi koji upućuju na bolest jetre ili dođe do drugih manifestacija (npr. eozinofilija, osip), treba prekinuti primjenu diklofenaka. Kod uporabe ovog lijeka može doći do pojave hepatitisa i bez prodromalnih simptoma.

Potreban je oprez prilikom primjene diklofenaka u bolesnika s hepatičkom porfirijom jer može potaknuti napadaj porfirije.

Učinci na bubrege

Budući da je kod primjene NSAIL-a, uključujući diklofenak, prijavljena retencija tekućine i nastanak edema, osobit je oprez nužan u bolesnika s oštećenjem funkcije srca ili bubrega, s hipertenzijom u anamnezi, u starijih osoba, bolesnika istodobno liječenih diureticima ili lijekovima koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega te bolesnika sa značajno smanjenim volumenom izvanstanične tekućine zbog bilo kojeg razloga, npr. prije ili poslije velikih kirurških zahvata (vidjeti dio 4.3.). Prilikom primjene diklofenaka u ovim slučajevima, kao mjera opreza preporučuje se praćenje funkcije bubrega. Prekid terapije obično je popraćen oporavkom na stanje kakvo je bilo prije početka liječenja.

Hematološki učinci

Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi i diklofenak može prolazno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo pratiti.

Primjena ovog lijeka preporučuje se samo za kratkotrajno liječenje. Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, kao i drugim NSAIL-ima, preporučuje se praćenje krvne slike.

Poremećaji dišnog sustava i alergijski poremećaji

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nosne sluznice (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-e, poput astme (tzv. intolerancija na analgetike/analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije. Stoga se u takvih bolesnika preporučuje poseban oprez (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.

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 oštećenja funkcije bubrega
- kod poremećaja funkcije jetre
- neposredno nakon velikih kirurških operacija
- 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.

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.

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-a istodobno s alkoholom može potencirati neželjene učinke uzrokovane djelatnom tvari, osobito one koje zahvaćaju gastrointestinalni trakt ili središnji živčani sustav.

Naklofen duo sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi NSAIL-i uključujući salicilate i kortikosteroidi

Istodobna primjena diklofenaka s drugim sistemskim NSAIL-ima ili kortikosteroidima može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja i razvoja ulkusa (vidjeti dio 4.4.).

Digoksin, fenitoin, litij

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

Diuretici i antihipertenzivi

Poput ostalih NSAIL-a, istodobna primjena diklofenaka s diureticima i antihipertenzivima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima [ACE inhibitori]) može dovesti do smanjenja njihova antihipertenzivnog učinka putem inhibicije sinteze vazodilacijskog

prostaglandina. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati oprezno, a bolesnicima, osobito starijima, povremeno kontrolirati krvni tlak.

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

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Istodobna primjena može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antidiijabetici

Klinička ispitivanja su pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidiijabeticima bez utjecaja na njihov klinički učinak. Međutim, zabilježeni su izolirani slučajevi hipoglikemijskog ili hiperglikemijskog učinka zbog kojeg je bila nužna promjena doze antidiijabetika tijekom liječenja diklofenakom. Stoga se, kao mjera opreza, preporučuje praćenje razine glukoze u krvi tijekom istodobne primjene ovih lijekova.

Metotreksat

Diklofenak može inhibirati tubularni bubrežni klirens metotreksata povećavajući time razinu metotreksata. Preporučuje se oprez kada se NSAIL-i, uključujući diklofenak, daju u razmaku manjem od 24 sata prije primjene metotreksata, jer može doći do porasta koncentracije metotreksata u krvi i povećanja toksičnosti 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, poput ostalih NSAIL-a, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na renalne prostaglandine. Stoga ga treba primijeniti u dozama nižim od onih koje bi se koristile u bolesnika koji ne primaju ciklosporin.

Takrolimus

Moguć je povećan rizik pojave nefrotoksičnosti kada se NSAIL-i primjenjuju s takrolimusom. To može biti posredovano renalnim antiprostaglandinskim učincima NSAIL-a i inhibitora kalcineurina.

Antikoagulansi 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-i, 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-a. To 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 dovesti do odgode ili smanjene apsorpcije diklofenaka. Stoga se preporučuje primjena diklofenaka najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Srčani glikozidi

Istodobna primjena srčanih glikozida i NSAIL-a može u bolesnika pogoršati zatajenje srca, smanjiti

brzinu glomerularne filtracije (GFR) te povećati razine glikozida u plazmi.

Mifepriston

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

Snažni inhibitori CYP2C9

Potreban je oprez prilikom propisivanja diklofenaka sa snažnim inhibitorima CYP2C9 (poput sulfinpirazona i vorikonazola) jer to može dovesti do značajnog porasta vršne koncentracije diklofenaka u plazmi i produljene izloženosti diklofenaku zbog inhibicije metabolizma diklofenaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik pobačaja kao i srčanih malformacija i gastroskiza nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na oko 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. Dodatno, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući srčane malformacije 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. Osim toga, bilo je izvješća o suženju arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga je, ako je moguće, potrebno izbjeći upotrebu diklofenaka u prvom i drugom tromjesečju trudnoće. Ako se uporaba smatra apsolutno potrebnom, diklofenak treba davati u najnižoj učinkovitoj dozi kroz najkraće moguće vrijeme. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona ili 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:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje arterijskog duktusa i plućna hipertenzija)
 - oštećenju funkcije bubrega, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti prethodni dio teksta)
- izložiti majku i dijete sljedećim rizicima na kraju trudnoće:
 - moguće produljeno vrijeme krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita koji može nastati čak i pri vrlo niskim dozama
 - inhibicija kontrakcija maternice koja može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, uporaba diklofenaka je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (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 problema sa začecem ili onih u kojih se ispituje uzrok

neploidnosti, treba razmotriti prekid primjene diklofenaka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Naklofen duo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete poremećaje vida, vrtoglavicu, somnolenciju ili druge poremećaje središnjeg živčanog sustava tijekom primjene diklofenaka trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Treba imati na umu da su sljedeće nuspojave ovisne o dozi i razlikuju se među pojedincima.

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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), pancitopenija, agranulocitoza ¹	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući, hipotenziju i šok)	Angioneurotski edem (uključujući edem lica, jezika i unutarnjeg larinksa sa suženjem dišnih puteva)	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Dezorijentacija, depresija, nesanicna, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaji, anksioznost	Konfuzija, halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja, omaglica, uznemirenost	Somnolencija, umor	Poremećaj osjeta, smetnje pamćenja, konvulzije, tremor, poremećaj okusa,	

			cerebrovaskularni incident, aseptični meningitis ²	
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida, zamagljen vid, dvoslike	Upala očnog živca
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vrtoglavica		Tinitus, prolazno oštećenje sluha	
<i>Srčani poremećaji</i>			Palpitacije, bol u prsima, zatajenje srca, infarkt miokarda	Kounisov sindrom
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipotenzija	Hipertenzija, vaskulitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		Astma (uključujući dispneju)	Pneumonitis	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, nadutost, anoreksija	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijski proljev, melena, gastrointestinalni ulkus s krvarenjem ili perforacijom ili bez njih (ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih)	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, lezije jednjaka, suženja crijeva nalik na dijafragmu, pankreatitis	Ishemijski kolitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Porast razina transaminaza	Hepatitis, žutica, poremećaj jetre	Fulminantni hepatitis (bez prodromalnih simptoma), nekroza jetre, zatajenje jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip	Urtikarija	Egzantem, ekcem, eritem, multiformni eritem, bulozne erupcije - Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotoosjetljivost, purpura, alergijska purpura, svrbež	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza	
<i>Opći poremećaji</i>		Edem		

<i>i reakcije na mjestu primjene</i>				
<i>Infekcije i infestacije</i>			Pogoršanje infektivnih upala (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) ³	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			Impotencija	

¹ Početni znakovi mogu uključivati: vrućicu, grlobolju, površna oštećenja sluznice usta, simptome slične 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. Ako 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 se traži 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, gastrointestinalno krvarenje, proljev, tinitus ili konvulzije. U slučaju teškog trovanja moguće je akutno zatajenje bubrega i jetre.

Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja s NSAIL-ima, uključujući diklofenak, u osnovi se sastoji od suportivnih mjera i simptomatskog liječenja. Suportivne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti za komplikacije poput hipotenzije, zatajenja bubrega, konvulzija, gastrointestinalnih poremećaja te respiratorne depresije.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize ili hemoperfuzije vjerojatno nisu od koristi za eliminaciju NSAIL-a, uključujući diklofenak, zbog visokog stupnja vezanja za proteine te opsežnog metabolizma.

Nakon unosa potencijalno toksične, prekomjerne 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 prostaglandin sintetaze

(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 oralne primjene brzo apsorbira. Apsorpcija je veća od 90%, iako je biološka raspoloživost, zbog razgradnje pri prvom prolazu kroz jetru, približno 60%. Vršne koncentracije u serumu kod oralnih oblika postižu se 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 serumskih koncentracija ljekovite djelatne tvari. 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 višestrukum hidroksilacijom 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 do 3 sata.

Oko 60% primijenjene doze izlučuje se urinom 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 u 5 bolesnika starije životne dobi nakon primjene intravenske infuzije u trajanju od 15 minuta došlo do 50% viših koncentracija u plazmi od očekivanih u mladim zdravim 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 zdravim 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

Ispitivanja akutne toksičnosti na različitim životinjskim vrstama nisu pokazala posebnu osjetljivost. Ovisno o načinu aplikacije i spolu, u miševa je LD₅₀ iznosila između 116 i 470 mg diklofenaka na kilogram tjelesne mase, u štakora između 80 i 196 mg diklofenaka na kilogram tjelesne mase i u pasa 50 mg diklofenaka na kilogram tjelesne mase. U majmuna je LD₅₀ iznosila 3200 mg diklofenaka na kilogram tjelesne mase.

Ispitivanja kronične toksičnosti provedena 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.

Pri dugotrajnim istraživanjima kancerogenosti na miševima i štakorima (do 2 mg diklofenaka na kilogram tjelesne mase na dan) nije ustanovljen značajan porast tumora. Isto tako, nije ustanovljeno mutageno djelovanje.

Embriotoksičnost i teratogenost diklofenaka ispitivani su na štakorima, miševima i kunićima. Smrt zametaka i usporeni rast zabilježeni su samo kada su ženke primale toksične doze ljekovite djelatne tvari. Nisu primijećene promjene. Gestacijsko vrijeme i trajanje porođaja bili su produljeni. Nije opažen utjecaj diklofenaka na fertilitnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

šećerne kuglice

hidroksipropilceluloza

hipromeloza

magnezijev subkarbonat, teški

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina

trietilcitrat

talk

titanijev dioksid (E171)

karmelozanatrij

makrogol 6000

natrijev hidroksid

amonio-metakrilat kopolimer (vrste A i B)

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171)

plava boja Indigo karmin (E132)

želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al): 20 tvrdih kapsula, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 20 tvrdih kapsula, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-078664248

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. 08. 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. srpnja 2023.