

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Diclac 20 mg/g gel

2.KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan g gela sadrži 23,2 mg diklofenakdietilamina (što odgovara 20 mg diklofenaknatrija).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 gram gela sadrži 0,2 mg butilhidroksitoluena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3.FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Viskozni bijeli gel karakterističnog mirisa.

4.KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti od 14 godina i stariji

Za ublažavanje boli, upale i oticanja kod:

- ozljeda mekih tkiva: za ublažavanje posttraumatske upale tetiva, ligamenata, mišića i zglobova, npr. kod uganuća, istegnuća, podljeva i boli u leđima (sportske ozljede)
- lokaliziranih oblika reumatizma mekih tkiva, npr.tendinitis, teniski lakat, burzitis, sindrom bolnog ramena i periartropatija.

Odrasli (18 godina i stariji)

- ublažavanje boli kod blažih oblika artritisa koljena i prstiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 14 godina i stariji

Diclac 20 mg/g gel se primjenjuje 2 puta dnevno (po mogućnosti ujutro i navečer) i pruža dugotrajno ublažavanje boli u trajanju do 12 sati.

Ovisno o veličini zahvaćenog područja, nanosi se količina približne veličine trešnje do oraha, što odgovara 2-4 g gela (46,4 – 92,8 mg soli diklofenakdietilamina) što odgovara 40–80 mg diklofenaknatrija. To je dovoljno za liječenje područja veličine 400-800 cm².

Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)

Za liječenje starijih osoba može se primjeniti uobičajena doza za odrasle. Zbog potencijalnog profila nuspojava, starije osobe treba pažljivo nadzirati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Trajanje liječenja ovisi o simptomima, osnovnoj bolesti i postignutom kliničkom odgovoru.

- Za liječenje ozljeda mišića, tetiva i vezivnog tkiva: u odraslih se gel može koristiti do 14 dana bez preporuke liječnika.
- Za liječenje artritisa (samo u odraslih i starijih od 18 godina): gel se može koristiti do 21 dan bez preporuke liječnika.
- Ako se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju nakon 7 dana liječenja, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u djece i adolescenata mlađe od 14 godina (vidjeti dio 4.3).

Bolesniku/roditeljima savjetuje se da se obrate liječniku, ukoliko je u adolescenata u dobi od 14 godina i starijih potrebna primjena ovog lijeka duža od 7 dana za ublažavanje boli ili ako se simptomi tijekom primjene pogoršaju.

Način primjene

Za kožu.

Gel se nanosi na oboljele dijelove tijela u tankom sloju i lagano se utrljava u kožu.

Nakon primjene ruke treba obrisati pamučnom krpom ili upijajućim papirom i zatim oprati, osim ako su ruke područje koje se liječi.

Gel ne smije doći u kontakt s očima ili ustima.

Prije primjene zavoja (vidjeti dio 4.4) mora se pričekati nekoliko minuta da se gel osuši na koži.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti poput astme, urtikarije, angioedema, ili akutnog rinitisa kao odgovor na acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL)
- na otvorene ozljede, kožu s upalom ili infekcijom, ekcemom, te sluznice
- tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- u djece i adolescenata mlađih od 14 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba uzeti u obzir mogućnost sistemskih nuspojava (povezanih sa sistemskim oblicima diklofenaka) ako se lijek primjenjuje u višim dozama i dulje od preporučenog (vidjeti dio 4.2.).

Diclac 20 mg/g gel smije se nanositi samo na zdravu, ne bolesnu ili ozlijeđenu kožu. Lijek ne smije doći u dodir s očima i sluznicom i ne smiju se uzimati oralno (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Ako se tijekom liječenja lijeka Diclac 20 mg/g gel na koži pojavi osip, liječenje treba prekinuti.

Tijekom liječenja može doći do pojave fotoosjetljivosti s pojavom reakcija na koži nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti.

Diclac 20 mg/g gel se može primjenjivati s neokluzivnim zavojima, ali ne i s hermetičkim okluzivnim zavojem.

Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni ako puše ili se nalaze u blizini plamena zbog opasnosti od teških opekline. Diclac 20 mg/g gel sadrži parafin koji je potencijalno zapaljiv kada se nakupi na tkanini (odjeći, posteljini, zavoju itd.). Pranje odjeće i posteljine može smanjiti nakupljanje lijeka, ali ga ne može potpuno ukloniti.

Diclac 20 mg/g gel sadrži butilhidroksitoluen koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da je sistemska apsorpcija topikalno primijenjenog diklofenaka vrlo niska, interakcije su vrlo malo vjerojatne ako se lijek primjenjuje kako je propisano.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sistemska koncentracija diklofenaka nakon topikalne primjene je niža u odnosu na koncentracije nakon oralne primjene. Obzirom na iskustvo dobiveno tijekom liječenja s nesteroidnim protuupalnim lijekovima za sistemsku primjenu, preporučuje se sljedeće:

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci dobiveni iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Ukupni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava proporcionalno s dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanim pred- i post-implantacijskim gubitkom i embrio-fetalnom smrtnošću. Dodatno, kod životinja kojima je dan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom perioda organogeneze, zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne smije upotrebljavati osim u slučajevima kada je to izrazito potrebno. Ako se diklofenak primjenjuje u žena koje pokušavaju zatrudnjeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što je moguće niža, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, kod primjene NSAIL lijekova (uključujući diklofenak) zabilježen je rizik od oštećenja funkcije bubrega fetusa s posljedičnim oligohidramnijem.

Tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano zatvaranje ductus arteriosusa i plućna hipertenzija)
- renalnoj disfunkciji koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidroamnijem (vidjeti gore).

novorođenče i majku na kraju trudnoće:

- mogućnosti produženog vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku do kojega može doći i kod primjene vrlo niskih doza
- inhibiciji kontrakcija uterusa što može rezultirati odgađanjem ili produljenjem poroda.

Posljedično, primjena diklofenaka tijekom trećeg tromjesečja trudnoće je kontraindicirana.

Dojenje

Diklofenak se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Međutim, kod primjene preporučenih terapijskih doza lijeka Diclac 20 mg/g gela, ne očekuju se učinci na dijete. Zbog nedostatka kontroliranih ispitivanja u žena koje doje, ovaj se lijek smije koristiti tijekom dojenja samo ako je tako savjetovao liječnik. U tim okolnostima, diklofenak gel se ne smije nanositi na područje dojki kod dojlja, niti drugdje na veće površine kože ili kroz dulje vremensko razdoblje (vidjeti dio 4.4).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Topikalno primjenjeni diklofenak ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene kako slijedi, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: 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). Unutar svake skupine, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko:	pustulozni osip
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko:	preosjetljivost (uključujući urtikariju), angioedem
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko:	astma
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	dermatitis (uključujući kontaktni dermatitis), osip, eritem, ekcem, svrbež
Rijetko:	bulozni dermatitis
Vrlo rijetko:	reakcija fotoosjetljivosti

Kada se gel primjenjuje na većem području kože ili tijekom duljeg razdoblja, ne može se isključiti mogućnost sistemskih nuspojava (npr. bubrežne, jetrene i gastrointestinalne nuspojave, sistemske reakcije preosjetljivosti) jer se one mogu pojaviti nakon sistemske primjene lijekova koji sadrže diklofenak.

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

Zbog male sistemske apsorpcije diklofenaka tijekom topikalne primjene, predoziranje je vrlo malo vjerojatno. Ako je preporučena doza značajno prekoračena, gel se mora ukloniti s kože i isprati vodom.

Ako se topikalni diklofenak nehotice proguta (1 tuba od 50 g sadrži djelatnu tvar koja odgovara količini od 1000 mg diklofenaknatrija), mogu se očekivati nuspojave slične onima uočenima kod predoziranja sistemskim oblicima diklofenaka.

U slučaju nenamjernog gutanja, uslijed kojeg su se pojavili sistemski značajni štetni učinci, moraju se primijeniti opće mjere liječenja koje se inače koriste za liječenje trovanja nesteroidnim protuupalnim

lijekovima. Treba razmotriti ispiranje želuca i primjenu aktivnog ugljena, posebno ako je od ingestije prošlo malo vremena.

Ne postoji specifičan protuotrov.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lokalni pripravci protiv boli u zglobovima i mišićima; Nesteroidni protuupalni pripravci za lokalnu primjenu
ATK oznaka: M02AA15

Mehanizam djelovanja

Diklofenak je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) s izraženim analgetskim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima. Primarni mehanizam terapijskog djelovanja diklofenaka je inhibicija sinteze prostaglandina putem ciklooksigenaze 2 (COX-2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Diklofenak gel namijenjen je lokalnoj primjeni i ima protuupalna i analgetska svojstva. Kod upala i bolova traumatskog ili reumatskog podrijetla, diklofenak gel ublažava bol i oteklinu, poboljšava pokretljivost bolesnika i skraćuje vrijeme potrebno za povratak normalnim svakodnevnim aktivnostima.

Na temelju rezultata studije uganuća gležnja (VOPO-P-307) 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gela ublažilo je bol u kratkom vremenu i učinkovito: prema procjeni pacijenata liječenih diklofenak gelom, 2 dana nakon početka liječenja bol povezana s kretanjem smanjena je za 32 mm na 100 mm na vizualnoj analognoj skali (VAS), u usporedbi sa smanjenjem od 18 mm koje su imali pacijenti koji su primali placebo terapiju ($p < 0,0001$).

Primarna mjera ishoda, tj. VAS na 4. dan, smanjila se za 49 mm na 100 mm na vizualnoj analognoj skali na temelju procjene pacijenata liječenih s 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gelom, u usporedbi sa smanjenjem od 25 mm zabilježenim u bolesnika liječenih s placebom. Diklofenak gel pokazao je statistički značajnu razliku u učinkovitosti u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

23,2 mg/g diklofenakdietilamin gel također se pokazao učinkovitim u liječenju oteklina: Sedam dana nakon početka liječenja prosječna razlika u oticanju između ozlijeđenog i kontralateralnog gležnja iznosio je 0,3 cm u slučaju liječenja s 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gelom i 0,9 cm u slučaju liječenja placebom ($p < 0,0001$).

Dodatni dokazi učinkovitosti 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gela očituju se u srednjem vremenu do 50%-tnog smanjenja boli pri pokretu, koje je iznosilo 4 dana u skupini koja je primjenjivala diklofenak gel nasuprot 8 dana u skupini koja je primjenjivala placebo ($p < 0,0001$).

Srednje vrijeme potrebno do postizanja rezultata na vizualnoj analognoj skali (VAS) od 30 mm ili manje za bol pri pokretu iznosilo je 4 dana u obje skupine koje su primjenjivale aktivno liječenje nasuprot 9 dana u skupini koja je primjenjivala placebo ($p < 0,0001$). Liječenje s 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gelom time je ubrzalo cijeljenje za najmanje 4 dana.

Ispitivanjem VOPO-P-307 također se procjenjivalo zadovoljstvo bolesnika kod kojih je liječena bol uslijed uganuća gležnja. Petog dana je 84% ispitanika koji su nanosili diklofenakdietilamin gel (23,2 mg/g gel) ocijenilo je svoje zadovoljstvo liječenjem kao dobro, vrlo dobro ili odlično, u usporedbi sa samo 23% ispitanika u skupini koja je primjenjivala placebo ($p < 0,0001$).

U *post-hoc* analizi, svi pacijenti s uganućem gležnja stupnja I ili II bili su kategorizirani na temelju toga je li njihov rezultat za bol pri pokretu veći ili manji od 80 mm na ljestvici VAS na početku ili

tijekom pokreta, a djelotvornost je ispitana u svim podskupinama. Četiri dana od početka liječenja, 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gel bio je značajno bolji od placeba u smanjivanju boli pri pokretu kako u bolesnika s početnom boli iznad 80 mm (diklofenak gel 56,4 mm; placebo 27,2 mm; $p < 0,0001$), tako i u bolesnika s početnom boli ispod 80 mm (diklofenak gel 44 mm; placebo 25 mm; $p < 0,0001$) na primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti.

Zbog vodeno-alkoholne podloge, gel također ima umirujući učinak i učinak hlađenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Količina diklofenaka koji se apsorbira putem kože proporcionalna je veličini liječene površine i ovisi kako o ukupnoj primijenjenoj dozi, tako i o stupnju hidracije kože.

Nakon topikalne primjene na približno 400 cm² kože, opseg sistemske izloženosti, određene prema koncentraciji diklofenakdietilamin/g gela primijenjenog 2 puta na dan u plazmi, odgovarao je opsegu sistemske izloženosti 10 mg/g diklofenak gelu primijenjenom 4 puta na dan. Relativna bioraspoloživost diklofenaka (izračunato iz AUC omjera) iz 23,3 mg/g diklofenakdietilamin gela u usporedbi s tabletom iznosila je 4,5% sedmog dana liječenja za ekvivalentnu dozu diklofenaknatrija. Vlagopropusni i vodopropusni zavoji nisu promijenili apsorpciju.

23,2 mg/g diklofenakdietilamin gela sadrži pomoćnu tvar za poboljšanje apsorpcije (oleilni alkohol). U *in vitro* studiji koja je procjenjivala apsorpciju kroz kožu, 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gel uspoređen je s 10 mg/g diklofenak gela; oba pripravka primijenjena su u jednokratnoj dozi od 20 mg/cm². Nakon 24 sata, rezultati su pokazali približno tri puta veću kumulativnu transdermalnu apsorpciju diklofenaka iz 23,2 mg/g diklofenakdietilamin gela ($6,11 \pm 1,27 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) u usporedbi s 10 mg/g diklofenak gelom ($2,07 \pm 0,38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). U drugoj studiji dobiveni su isti rezultati.

Distribucija

Koncentracije diklofenaka mjerene su u plazmi, sinovijalnom tkivu i sinovijalnoj tekućini nakon topikalne primjene diklofenaka na zglobove šake i koljena. Najveća koncentracija u plazmi bila je približno 100 puta niža nego nakon peroralne primjene iste količine diklofenaka.

99,7% diklofenaka vezano je za serumske proteine, uglavnom albumin (99,4%).

Diklofenak se nakuplja u koži koja djeluje kao spremnik iz kojeg se lijek postepeno oslobađa u dublja tkiva. Zbog svojih svojstava (poput niske pKa vrijednosti, malog distribucijskog volumena i visokog postotka vezanja na proteine), diklofenak ima afinitet prema upaljenom tkivu. Diklofenak se preferirano distribuira i ostaje u upaljenom tkivu, kao što su zglobovi, gdje se nalazi u koncentracijama i do 20 puta većim nego u plazmi.

Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka uključuje djelomičnu glukuronidaciju intaktnih molekula, ali se uglavnom odvija preko jednostruke i višestruke hidroksilacije kojima nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina prevodi u konjugate glukuronida. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u puno manjoj mjeri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupan sistemski klirens diklofenaka iz plazme je 263 ± 56 ml/min. Krajnje poluvrijeme eliminacije u plazmi je 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, također imaju kratko poluvrijeme eliminacije u plazmi od 1-3 sata. Jedan od metabolita, 3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak, ima dulje poluvrijeme eliminacije, ali je praktički inaktivan. Diklofenak i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju urinom.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ne treba očekivati nakupljanje diklofenaka i njegovih metabolita u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s kroničnim hepatitisom ili kompenziranom cirozom, kinetika i metabolizam diklofenaka isti su kao i u bolesnika koji nemaju bolesti jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti osim onih već opisanih u drugim dijelovima ovog Sažetka opisa svojstava lijeka. U ispitivanjima na životinjama kronična toksičnost diklofenaka nakon sustavne primjene uglavnom se manifestirala u obliku gastrointestinalnih lezija i ulkusa. U 2-godišnjoj studiji toksičnosti, u štakora liječenih diklofenakom primijećeno je povećanje incidencije tromboze srca ovisno o dozi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, sustavno primijenjen diklofenak izazvao je inhibiciju ovulacije u kunića i oštećenje implantacije i ranog embrionalnog razvoja u štakora. Diklofenak je produžio trudnoću i trajanje poroda. Embriotoksični potencijal diklofenaka ispitan je na tri životinjske vrste (štakor, miš, kunić). Fetalna smrt i zastoje u rastu dogodili su se pri visinama doza toksičnih za majku. Na temelju dostupnih nekliničkih podataka, diklofenak se smatra neteratogenim. Doze ispod praga toksičnosti za majku nisu utjecale na postnatalni razvoj potomaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
oleilni alkohol
izopropilni alkohol
butilhidroksitoluen
dietilamin
parafin, vrlo tekući
makrogolcetilstearileter
karbomer 980 F
kokoilkaprilokaprat
parfimirana krema 45399
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Gel je pakiran u aluminijsku laminiranu tubu, zatvorenu zaštitnom membranom od polietilena (HDPE) i polipropilenskim zatvaračem.

Veličine pakiranja: tuba od 50 g i 100 g.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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, Republika Hrvatska

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

HR-H-618429305

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -