

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Varlon 12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg diklofenakalija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 70,5 mg laktoze hidrata i 0,17 mg lecitina (sadrži sojino ulje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, bikonveksne tablete oblika kapsule dimenzija 5x10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatska bol, mišićna bol, glavobolja, dentalna bol, simptomatsko liječenje primarne dismenoreje, akutna bol u donjem dijelu leđa, simptomi prehlade i gripe, uključujući olakšanje vrućice, bolnog grla i prehlade.

Ovaj lijek je namijenjen za liječenje odraslih i djece starije od 14 godina.

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 i djeca starija od 14 godina

Početna doza 2 tablete, potom po potrebi 1 tableta svakih 4 do 6 sati. Unutar 24 sata ne smije se uzeti više od 6 tableta (75 mg).

Varlon je namijenjen za kratkotrajnu primjenu, do 5 dana za ublažavanje boli i 3 dana za olakšavanje vrućice.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Varlon 12,5 mg filmom obloženih tableta u djece mlađe od 14 godina.

Starije osobe

Za liječenje starijih bolesnika treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Varlon 12,5 mg je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3). Nisu provedena specifična ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije, stoga nije moguće preporučiti specifičnu prilagodbu doze. Preporučuje se oprez pri primjeni Varlon 12,5 mg u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Varlon 12,5 mg je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3). Nisu provedena specifična ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije, stoga nije moguće preporučiti specifičnu prilagodbu doze. Preporučuje se oprez pri primjeni Varlon 12,5 mg bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Filmom obložene tablete se trebaju progutati cijele s čašom vode, po mogućnosti prije jela.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, sojino ulje, kikirikijevo ulje ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

Aktivni želučani ili intestinalni ulkus, gastrointestinalno krvarenje ili perforacija.

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalnih krvarenja ili perforacija povezanih s prethodnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Bolesnici s aktivnim rekurentnim peptičkim ulkusom/hemoragijom (dvije ili više jasnih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja).

Zadnje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Teško zatajenje jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Kao i svi drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak je također kontraindiciran u bolesnika u kojih acetilsalicilatna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi ubrzavaju pojavu napadaja astme, urtikarije ili akutnog rinitisa.

Bolesnici sa cerebrovaskularnim krvarenjem ili drugim aktivnim krvarenjem ili poremećajima krvarenja.

Bolesnici s krvnom diskrazijom.

Bolesnici s depresijom koštane srži.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najmanjih učinkovitih doza u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka i sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2), zbog nedostatka dokaza koji bi ukazivali na povoljno sinergističko djelovanje te rizika od dodatnih nuspojava.

S općeg medicinskog stajališta, diklofenak treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika. Posebno se preporučuje primjenjivati najmanju moguću dozu u slabijih starijih bolesnika ili u onih manje tjelesne težine. Stariji bolesnici češće imaju oštećenje bubrežne, kardiovaskularne ili jetrene funkcije, stoga je potrebno pažljivo praćenje.

Kao i pri primjeni drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova i pri primjeni diklofenaka, bez prethodne izloženosti tom lijeku, mogu se u rijetkim slučajevima javiti alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. 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 nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak može prikriti znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamičkih svojstava.

Glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijeka

Produžena primjena bilo kojeg tipa analgetika za liječenje glavobolje može uzrokovati teže i češće glavobolje (glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijeka). Ukoliko se iskusi ili se sumnja na ovo stanje, potrebno je kontaktirati liječnika radi prekida terapije za liječenje glavobolje. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijeka treba posumnjati kod bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili poradi) regularne primjene lijekova za liječenje glavobolje.

Diklofenak treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mješovitom bolesti vezivnog tkiva.

Plodnost

Diklofenak može smanjiti plodnost te se stoga ne preporuča ženama koje pokušavaju začeti. Ukoliko žene imaju poteškoća sa začećem ili ukoliko su na pretragama radi neplodnosti, treba razmotriti prekid liječenja diklofenakom (vidjeti dio 4.6).

Učinci na probavni sustav

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, zabilježene su pri primjeni svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, te se mogu javiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa simptomima upozorenja ili bez njih, odnosno s poremećajima probavnog sustava u anamnezi ili bez njih. Njihove su posljedice obično ozbiljnije u starijih bolesnika. U slučaju gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija u bolesnika koji primaju diklofenak, primjenu lijeka treba prekinuti.

Kao i kod primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, nužno je potreban strog liječnički nadzor te oprez prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima čiji simptomi upućuju na poremećaje probavnog sustava ili čija povijest bolesti upućuje na želučane ili crijevne ulceracije, krvarenje ili perforacije (vidjeti dio 4.8.). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja je veći pri većim dozama nesteroidnih protuupalnih lijekova i u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno onim popraćenim komplikacijama poput hemoragija ili perforacija. Učestalost nuspojava pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, posebice gastrointestinalnog krvarenja i perforacija koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, veća je u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Kako bi smanjili rizik od gastrointestinalne toksičnosti u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno ulkusom popraćenim komplikacijama poput hemoragija ili perforacija, kao i u starijih bolesnika, liječenje treba započeti i održavati najnižom učinkovitom dozom.

U tih bolesnika, kao i u bolesnika koji iziskuju istodobnu primjenu lijekova koji sadržavaju niže doze acetilsalicilatne kiseline ili drugih lijekova koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik, treba razmotriti primjenu kombinirane terapije s protektivnim lijekovima (primjerice inhibitorima protonske pumpe ili mizoprostolom).

Bolesnici s gastrointestinalnom toksičnošću u povijesti bolesti, a posebno stariji bolesnici, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Oprez se preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput sistemskih kortikosteroida, antikoagulansa, antiagregacijskih lijekova ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) (vidjeti dio 4.5.).

Pažljiv liječnički nadzor i oprez potrebni su 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 oslabljenom funkcijom jetre jer se njihovo stanje može pogoršati (posebice GI krvarenje).

Kao i pri primjeni drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, pri primjeni diklofenaka vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima mogu se povećati. 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 klinički znakovi ili simptomi koji upućuju na bolest jetre ili se jave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), primjena diklofenaka mora se obustaviti.

Kod uporabe diklofenaka hepatitis se može javiti i bez prodromalnih simptoma. Nužan je oprez pri primjeni diklofenaka u bolesnika s jetrenom porfirijom jer se time može izazvati napadaj.

Učinci na bubrege

Budući da je pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova prijavljeno nakupljanje 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 i diuretike ili lijekove koji mogu značajno oštetiti 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. Prekine li se uzimanje lijeka, obično nastupa oporavak do stanja kakvo je bilo prije početka liječenja.

Ukoliko se nesteroidni protuupalni lijekovi poput diklofenaka kombiniraju s diureticima, ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora, može doći do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega u nekih bolesnika, posebice ukoliko je funkcija bubrega već oštećena (vidjeti dio 4.5).

Učinci na kožu

Pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, vrlo su rijetko prijavljivane ozbiljne kožne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, a uključivale su ekfolijativni dermatitis, Steven-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8.). Rizik od tih reakcija je naročito visok na početku liječenja, a u većine se bolesnika javlja unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje diklofenakom treba prekinuti već prilikom prve pojave osipa na koži, lezija sluznica ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

U iznimnim slučajevima, virus vodenih kozica može prouzrokovati ozbiljne infektivne komplikacije na koži i mekim tkivima. Uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u pogoršanju ovih infekcija se za sada ne može isključiti, stoga se preporuča izbjegavanje uporabe diklofenaka kod infekcije virusom vodenih kozica.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da je primjena diklofenaka, osobito pri visokoj dozi (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja, povezana s malim povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar).

Liječenje diklofenakom bolesnika sa značajnim rizičnim faktorima za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus i pušenje) treba započeti 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 dnevnu dozu i uz najkraće moguće trajanje. U bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma te odgovor na terapiju.

Hematološki učinci

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

Uzimanje diklofenaka preporučuje se samo nekoliko dana. S druge strane, ako se diklofenak uzima dulje vrijeme, preporučuje se, kao i za ostale nesteroidne protuupalne lijekove, kontroliranje krvne slike.

Bolesnici s astmom

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, otečenom sluznicom nosa (npr. polipima u nosu), kroničnim opstruktivnim bolestima pluća ili kroničnim infekcijama dišnog sustava (osobito ako su povezane sa simptomima nalik na alergijski rinitis), reakcije na nesteroidne protuupalne lijekove, poput pogoršanja astme (tzv. nepodnošenje analgetika/analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije češće su nego u ostalih bolesnika. Stoga se u tih bolesnika preporučuje poseban oprez (spremnost na hitnu intervenciju). To se odnosi i na bolesnike u kojih se javljaju alergijske reakcije i na druge tvari, npr. kožne reakcije, svrbež ili urtikarija.

Varlon sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze ili galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Varlon sadrži lecitin.

Bolesnici koji imaju preosjetljivost na kikiriki ili soju ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije uočene su tijekom primjene diklofenak želučano otpornih tableta i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Litij: Pri istodobnoj primjeni, diklofenak može povećati razinu litija u plazmi. Preporučuje se praćenje razina litija u serumu.

Digoksin: Pri istodobnoj primjeni, diklofenak može povećati razinu digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje razina digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi: Kao i pri primjeni ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, istodobna primjena diklofenaka s diureticima ili antihipertenzivima može oslabiti njihov antihipertenzivni učinak. Stoga se ta kombinacija mora primjenjivati oprezno, a bolesnicima, osobito onima starije dobi, treba povremeno provjeravati krvni tlak.

Pri istodobnoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova s diureticima, ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora, može doći do pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega (obično reverzibilno) kod nekih bolesnika, posebice ukoliko je funkcija bubrega već oštećena (npr. stariji ili dehidrirani bolesnici). Zbog navedenog ovu kombinaciju treba primjenjivati oprezno, posebice kod starijih bolesnika.

Bolesnicima treba adekvatno nadoknaditi tekućinu te treba razmotriti potrebu praćenja funkcije bubrega, osobito na početku istodobne primjene te nakon toga periodički.

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij može biti povezana s povišenim razinama kalija u serumu, stoga treba učestalo mjeriti razinu kalija u serumu bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi i kortikosteroidi: Istodobna primjena diklofenaka i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida može povećati rizik od gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline smanjuje plazmatske koncentracije diklofenaka, bez utjecaja na klinički učinak.

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 pažljivo praćenje takvih bolesnika.

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

Antidijabetici: Klinička su ispitivanja pokazala da se diklofenak može primjenjivati 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 bubrežni tubularni klirens metotreksata čime se povisuje razina metotreksata. Preporučuje se oprez kada se nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju manje od 24 sata prije ili poslije primjene metotreksata jer koncentracije metotreksata u krvi mogu rasti te se tako povećava toksičnost tog lijeka.

Ciklosporin: Diklofenak, kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina djelovanjem na prostaglandine bubrega. Dodatno je zabilježeno da ciklosporin može povisiti koncentraciju diklofenaka za 100%. Stoga diklofenak treba davati u dozama nižim od onih koje bi se bolesniku davale da ne prima ciklosporin.

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

Snažni inhibitori enzima CYP2C9: Preporučuje se oprez kod istodobnog propisivanja diklofenaka sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C9 (poput sulfipirazona i vorikonazola), jer zbog inhibicije metabolizma diklofenaka može doći do značajnog povišenja vršne koncentracije u plazmi te veće izloženosti diklofenaku.

Fenitoin: Prilikom istodobne primjene fenitoina i diklofenaka preporučuje se praćenje razine fenitoina u plazmi zbog očekivane povećane izloženosti fenitoinu.

Kolestipol i kolestiramin: Ovi lijekovi mogu inducirati odgođenu ili smanjenu apsorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje uzeti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Interakcija s hranom

Apsorpcija diklofenaka je smanjena kada se filmom obložene tablete uzimaju uz obrok. Ne preporuča se uzimati filmom obložene tablete tijekom ili neposredno nakon obroka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povišen rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon uzimanja inhibitora prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja srčanih malformacija povisio se s manje od 1% na otprilike 1,5%. Pretpostavlja se da rizik raste s povećanjem doze i duljim trajanjem liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. U životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom faze organogeneze također je prijavljeno povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularnih malformacija. Uobičajena pretklinička ispitivanja na životinjama su pokazala da nema dokaza da je diklofenak teratogen kod primjene na miševima, štakorima ili zečevima.

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. Nadalje, bilo je izvješća o suženju arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, u prvom i drugom tromjesečju trudnoće diklofenak se ne smije primjenjivati, osim ako je nužno potrebno. Ako diklofenak uzima žena koja pokušava zanijeti ili ako ga uzima žena u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, njegova doza treba biti što manja, a trajanje primjene što kraće. 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:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterijskog duktusa i plućna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji (vidjeti prethodni dio teksta);

u majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu prouzročiti:

- moguće produljenje vremena krvarenja, odnosno antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciju kontrakcija maternice što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Slijedom toga, diklofenak je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak se izlučuje u manjoj količini u majčinom mlijeku. Stoga, da bi se izbjegli neželjeni učinci kod dojenčeta, diklofenak ne treba uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak može narušiti plodnost u žene te se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjati. U žena koje imaju poteškoća u nastojanju da zatrudne ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene diklofenaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici u kojih se javljaju poremećaji vida, vrtoglavica, somnolencija ili drugi poremećaji središnjeg živčanog sustava, moraju se suzdržati od vožnje i upravljanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su grupirane zavisno od učestalosti, počevši s najčešćima, koristeći sljedeću klasifikaciju: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$) nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Sljedeće nuspojave su zabilježene pri kratkotrajnoj ili dugotrajnoj primjeni.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).

Vrlo rijetko: Angioneurotski edem (uključujući edem lica).

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: Dezorijentacija, depresija, insomnija, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaji, anksioznost.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Glavobolja, omaglica.

Rijetko: omamljenost.

Vrlo rijetko: Parestezija, oslabljeno pamćenje, konvulzije, tremor, aseptički meningitis, poremećaj okusa, cerebrovaskularni inzult.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: Poremećaji vida, zamagljen vid, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Često: Vertigo.

Vrlo rijetko: Tinitus, oštećen sluh.

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: Palpitacije, bol u grudima, zatajenje srca, infarkt miokarda

Nepoznato: Kounisov sindrom

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Hipertenzija, vaskulitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Rijetko: Astma (uključujući dispneju).

Vrlo rijetko: Pneumonitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, flatulencija, anoreksija.

Rijetko: Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijski proljev, melena, gastrointestinalni ulkus (s krvarenjem ili perforacijom ili bez njih).

Vrlo rijetko: Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, lezije jednjaka, suženja crijeva, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Često: Povišene razine transaminaza.

Rijetko: Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre.

Vrlo rijetko: Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Osip.

Rijetko: Urtikarija.

Vrlo rijetko: Bulozne erupcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotoosjetljivost, purpura (uključujući alergijsku purpuru), svrbež

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: Edem.

Poremećaji probavnog sustava:

Najčešće nuspojave su poremećaji probavnog sustava. Može doći do pojave peptičkog ulkusa, perforacija ili krvarenja iz probavnog trakta, ponekad sa smtnim ishodom, posebice kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene diklofenaka prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, krv u stolici, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Gastritis je rjeđe zabilježen.

Krvožilni poremećaji:

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci pokazuju da je pri primjeni diklofenaka blago povišen rizik od arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda i moždani udar) (vidjeti dio 4.4). Ovaj rizik je povišen s primjenom viših doza (150 mg na dan) i tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

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 povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, proljev, omaglica, tinitus ili konvulzije. U slučaju teškog trovanja, moguće je akutno zatajenje bubrega i jetre.

Mjere liječenja

Liječenje bolesnika pri akutnom trovanju nesteroidnim protuupalnim lijekovima u osnovi se sastoji od potpornih mjera i simptomatskog liječenja te ih treba razmotriti pri komplikacijama poput hipotenzije, zatajenja bubrega, konvulzija, gastrointestinalnih poremećaja i depresije disanja.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize i hemoperfuzije vjerojatno ne pomažu u uklanjanju nesteroidnih protuupalnih lijekova zbog njihovog izrazitog vezanja na proteine i opsežnog metabolizma.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Diklofenakalij je nesteroidni analgetik s protuupalnim i antipiretičkim djelovanjem. Diklofenak je pogodan za liječenje akutne boli. Učinke ostvaruje blokiranjem sinteze prostaglandina koji imaju važnu ulogu u nastanku upale, boli i vrućice.

Zbog brzog početka djelovanja diklofenak je pogodan u liječenju akutne boli i sniženju vrućice. Diklofenak ima analgetski učinak i olakšava bol.

In vitro, sinteza proteoglikana u tkivu nije smanjena pri koncentracijama jednakim onima koje se postižu u ljudi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Diklofenak se apsorbira brzo i potpuno. Srednja koncentracija u plazmi (1,9 $\mu\text{mol/l}$) se postiže unutar 35 minuta (srednji T_{max}) nakon unosa 2 tablete od 12,5 mg. Apsorbirana količina izravno je proporcionalna s dozom. Oko pola količine diklofenaka se metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru (učinak prvog prolaska). Bioraspoloživost nakon oralne doze odgovara polovici iste doze primijenjene parenteralno. Farmakokinetika se ne mijenja nakon ponovljene primjene. Tijekom primjene ne dolazi do akumulacije unutar preporučenog doziranja.

Distribucija

Djelatna se tvar veže za bjelančevine plazme 99,7%, uglavnom za albumin (99,4%). Volumen raspodjele je 0,12 do 0,17 L/kg. Diklofenak se može naći u sinovijalnoj tekućini u kojoj se vršne koncentracije mogu izmjeriti 2-4 sata nakon što se postignu vršne koncentracije u plazmi. Poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine je 3 – 6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih plazmatskih vrijednosti, koncentracije djelatne tvari u sinovijalnoj tekućini su već iznad onih u plazmi i ostaju visoke do 12 sati.

Biotransformacija

Metabolizam diklofenaka uključuje dijelom glukuronidaciju intaktne molekule, ali se uglavnom odvija preko jednostruke ili višestruke hidrosilacije i metoksilacije. Na ovaj način nastaje nekoliko fenolnih metabolita od kojih se većina pretvara u konjugirane glukuronide. Dva fenolna metabolita biološki su aktivna, ali u manjoj mjeri od diklofenaka.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens plazme za diklofenak iznosi $263 \pm 56 \text{ mL/min}$.

Poluvrijeme izlučivanja je 1 - 2 sata. Četiri metabolita, uključujući i dva aktivna, također imaju kraće poluvrijeme života u plazmi od 1 do 3 sata. Peti metabolit, 3-hidroksi-4-metoksi-diklofenak, ima puno duže poluvrijeme života u plazmi. Ovaj metabolit je praktički inaktivan.

Oko 60 % primijenjene doze izluči se u urin u obliku glukuronidnog oblika intaktne molekule i u obliku metabolita, od kojih se većina također pretvara u glukuronidne oblike. Manje od 1 % izlučuje se u obliku nepromijenjene tvari. Ostatak doze uklanja se u obliku metabolita putem žuči u stolicu.

Posebne skupine bolesnika

Nisu uočene značajnije razlike u apsorpciji, metabolizmu ili izlučivanju lijeka ovisne o dobi.

U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega ne može se zaključiti dolazi li do nakupljanja djelatne tvari u nepromijenjenu obliku. Ovo je zaključeno na temelju rezultata kinetike nakon primjene jednokratne doze. Pri klirensu kreatinina manjem od 10 ml/min teoretske razine hidroksimetabolita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže oko četiri su puta više od onih u ispitanika s urednom funkcijom bubrega. Međutim, metaboliti se u konačnici uklone putem žuči.

U bolesnika s kroničnim hepatitisom ili asimptomatskom cirozom jetre kinetika i metabolizam diklofenaka jednaki su kao i u bolesnika bez bolesti jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci na temelju studija akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza te genotoksičnosti, mutagenosti i kancerogenog potencijala s diklofenakom ne ukazuju na poseban rizik za ljude u namijenjenim terapijskim dozama. U ispitivanjima na miševima, štakorima i zečevima nije dokazan teratogeni potencijal diklofenaka.

Primjena diklofenaka u štakora nije imala učinak na fertilitet ženke. Nije bilo utjecaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj mladunčeta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat,
kalcijev fosfat,
natrijev škroboglikolat, vrsta A,
kukuruzni škrob,
povidon K30,
celuloza, mikrokristalična 101,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
magnezijev stearat.

Obloga - Opadry White OY-B-28920:

poli(vinilni alkohol),
titanijev dioksid (E171),
talk,
lecitin (soja) (E322),
ksantanska guma.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u hladno oblikovane aluminijske/istiskujuće aluminijske OPA-Al-PVC/Al blistere.

Dostupan je u pakiranjima od 10, 20, 24, 30 i 40 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MEDOCHEMIE LTD, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cyprus

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-416137588

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. srpnja 2017. / 18. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.05.2024.