

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ**

**DIKLORON 75 mg/3 ml I.M. Ampoule**  
**diclofenac sodium**  
**раствор за инјектирање**

**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

DIKLORON 75 mg/3 ml I.M. Ampoule

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Секоја ампула од 3 ml содржи: 75 mg диклофенак натриум

*За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1*

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Раствор за инјектирање во 3 ml ампула

Безбоен, бистар раствор за инјектирање со карактеристичен мирис.

**4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

**4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

Dikloron ампулите се индицирани за третман на акутна болка, како што се реналните колики, егзацербација на остео- и ревматскиот артритис, акутна болка во грбот, акутен гихт, акутна траума и фрактура и постоперативна болка.

**4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

Несаканите ефекти може да се сведат на минимум со земање на најмала ефективна доза во краток временски период заради контрола на симптомите (види дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).

*Возрасни:*

Dikloron ампулите не треба да се даваат повеќе од 2 дена; доколку е неопходно, терапијата може да се продолжи со перорална фармацевтска дозирана форма на диклофенак или супозитории.

Интрамускулна инјекција: Следните упатства за интрамускулни инјекции мора да се почитуваат за да се избегне оштетување на нервите или другите ткива на местото на вбригување.



 1

Една ампула дневно (во потешките случаи две) интрамускулно, во облик на инјекција длабоко во горниот, надворешен квадрант на глутеалниот мускул. Доколку е потребно две инјекции дневно, препорачливо е втората да се даде во другиот глутеален мускул. Како алтернатива, една ампула од 75 mg може да се комбинира со другите облици на диклофенак (таблети и супозитории) се до постигнување на максималната дневна доза од 150 mg.

Бубрежна колика: Една 75mg ампула интрамускулно. По потреба може да се администрира уште една ампула по 30 минути. Препорачаната максимална дневна доза на Dikloron е 150mg.

### ***Посебни групи на пациенти***

#### *Деца:*

Диклофенак ампулите не се наменети за примена кај деца.

#### *Стари лица:*

Иако фармакокинетиката на диклофенак не е клинички значајно променета, нестероидните антиинфламаторни лекови треба претпазливо да се користат кај стари лица, бидејќи се склони кон појава на несакани реакции. Препорачливо е да се користи најмалата ефективна доза кај стари лица со послабо здравје и мала телесна тежина (види мерки на претпазливост) и да се следат заради можноста од појава на гастроинтестинално крварење во период од 4 недели од почетокот на терапијата со NSAIL.

#### *Бубрежно оштетување*

Диклофенак е контраиндициран кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (види дел 4.3). Не се спроведени специфични студии кај пациенти со бубрежно оштетување, па затоа не може да се направат посебни препораки за прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при администрирање на диклофенак кај пациенти со лесна до умерена ренална инсуфициенција (види дел 4.3 и 4.4).

#### *Хепатално оштетување*

Диклофенак е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.3). Не се спроведени специфични студии кај пациенти со оштетување на црниот дроб, затоа не може да се направат посебни препораки за прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при администрирање на диклофенак кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (види дел 4.3 и 4.4).

Максималната препорачана дневна доза на диклофенак е 150 mg.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- Преосетливост на диклофенак или некоја друга состојка на лекот,



- Пациенти со активен гастроинтестинален (ГИ) улкус, крварење или перфорација,
- Пациенти со позитивна анамнеза за ГИ крварење или перфорација во тек на терапијата со NSAID,
- Пациенти со активна или позитивна анамнеза за рекурентни улкуси/крвавења (2 или повеќе изразени епизоди на докажани улцерации и перфорации),
- Последен триместар на бременост ( види дел 4.6. бременост и лактација),
- Хепатално оштетување
- Бубрежно оштетување
- Воспоставена конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV), исхемична срцева болест, периферна артериска болест и / или цереброваскуларна болест

Како и сите други нестероидни антиинфламаторни лекови, диклофенак е контраиндициран кај пациенти кои неодамна имале реакција на преосетливост (астма, ангиоедем, уртикарија или акутен ринитис) на ибупрофен, аспирин или друг нестероиден антиинфламаторен лек.

#### **4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ**

##### Општи предупредувања

Несаканите реакции може да се сведат на минимум со земање на најмала ефективна доза во краток временски период за да би се држела болеста под контрола (види дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот, и ГИ и кардиоваскуларни ризици во понатамошното продолжение на текстот).

Истовремената употреба на диклофенак со системски NSAID вклучувајќи и селективни инхибитори на циклооксигеназата-2 треба да се избегнува, поради потенцијални адитивни несакани дејства, бидејќи нема докази кои би го потврдиле синергистичкото дејство (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други врсти на интеракции).

Претпазливост е потребна кај постарите лица, особено кај изнемоштените и лицата со мала телесна маса, кај кои се препорачува примена на најмалата ефикасна доза на диклофенак (види дел 4.2. Дозирање и начин на примена).

Во случај на примена на диклофенак, како и другите NSAID, може да дојде до појава на алергиски реакции како што се анафилактична/анафилактоидна реакција, веќе во тек на примената на првата доза на лекот (види дел 4.8 Несакани дејства).

Како и другите NSAID, и диклофенак може да ги маскира знаците на инфекција, заради своите фармакодинамски карактеристики.

Растворот за инјектирање содржи натриум метабисулфит, кој исто така може да

предизвика тешки реакции на преосетливост и бронхоспазам.

Инструкциите за интрамускулна инјекција треба строго да се следат за да се избегнат несакани дејства на местото на инјектирање, што може да резултира со мускулна слабост, мускулна парализа, хипоестезија и некроза на местото на инјектирање.

### Гастроинтестинални дејства

При употреба на NSAID може да се јават гастроинтестинални крвавења (хематемеза, мелена), улцерации или перфорации кои може да бидат фатални. Може да се јават било кога за време на терапијата, сами или без предупредување или анамнестички податоци за GI промени. Овие појави имаат многу потешки последици кај постарите лица. Примената на лекот треба да се прекине доколку кај пациентите кои се на терапија со диклофенак се јави гастроинтестинално крварење или улцерација.

Особена претпазливост и медицински надзор е неопходен при препишување на диклофенак на пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинални нарушувања, како и пациенти кај кои во историјата на болеста постојат податоци за гастроинтестинални улцерации, крварење или перфорации. (види дел 4.8. Несакани дејства). Ризикот за појава на GI крварење, улцерации или перфорации е поголем кај примена на поголеми дози на диклофенак, и кај пациенти кај кои во историјата на болести постојат податоци за улцер, особено ако е следен со крварење или перфорација.

Кај стари лица зголемена е зачестеноста на несакани реакции на NSAID, особено гастроинтестинално крварење и перфорации, кои може да бидат смртоносни (види дел 4.2. Дозирање и начин на примена).

Кај пациенти кај кои во историјата на болеста постојат податоци за улкус, особено ако е следен со крварење или перфорација и кај постарите лица, терапијата треба да се почне со најмалата можна доза, со цел за смалување на ризикот од појава на GI токсичност.

Комбинирана терапија со протективни агенси (инхибитори на протонската пумпа или мисопростол), може да се воведат кај овие пациенти, како и кај пациенти кои се на истовремена терапија во чиј состав е ацетилсалицилна киселина / аспирин или други состојки кои го зголемуваат ризикот за појава на гастроинтестинални реакции (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други врсти на интеракции).

Пациентите со позитивна анамнеза за GI токсичност, особено старите, треба да го пријават секој необичен абдоминален симптом (особено GI крварење).

Обрнете внимание на пациентите во чија терапија постои истовремена примена на повеќе лекови, поради можноста за зголемување на ризикот од појава на улцерации и крварење, како нпр. системски кортикостероиди, антикоагуланси од типот варфарин, анти-агрегациони лекови од типот на аспирин или селективни инхибитори на превземањето на серотонин (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други врсти на интеракции).





Особена претпазливост и медицински надзор е неопходен при примената на лекот диклофенак кај пациенти со Кронава болест или улкусен колитис, бидејќи може да дојде до влошување на овие заболувања.

#### Хепатална функција

Пациентите со оштетување на функцијата на црниот дроб треба внимателно да се следат бидејќи може да дојде до влошување.

Како и кај примена на други NSAID и диклофенак може да ја зголеми вредноста на еден или повеќе ензими на црниот дроб. Во тек на продолжена примена на диклофенак, неопходно е следење на функцијата на црниот дроб.

Во случај на постоење или влошување на абнормална функција на црниот дроб, појавата на клинички знаци и симптоми на болеста на црниот дроб или појава на некои други симптоми (еозинофилија, исип), диклофенак треба да се исклучи.

Во тек на примената на диклофенак може да дојде до појава на хепатитис без продромални симптоми.

Претпазливост е потребна кај пациенти со хепатична порфирија бидејќи лекот може да ја активира болеста.

#### Бубрежна функција

Како и во случаи на примена на други NSAID, и диклофенак може да доведе до ретенција на течности и едем. Особена претпазливост е неопходна кај пациенти со срцева и бубрежна инсуфициенција, кај пациенти со хипертензија во историјата на болеста, кај пациенти кои се на терапија со диуретици или други лекови кои влијаат на реналната функција, и кај пациенти кај кои постои намалување на екстрацелуларниот волумен на течности од било која причина (нпр. пред или после големи хируршки интервенции). Во случај на примена на диклофенак во овие состојби, неопходен е медицински надзор на бубрежната функција. Влијанијата на бубрежната функција се најчесто реверзибилни по прекинот на диклофенак.

#### Дерматолошки ефекти

Многу ретко може да се јават сериозни кожни реакции како што се ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром, токсична дермална некролиза при употреба на NSAID, вклучувајќи и диклофенак (види дел 4.8. Несакани ефекти). Реакциите на преосетливост најчесто се јавуваат на почетокот на терапијата, во најголем број случаи во првиот месец на земање на лекот. Примената на лекот треба да се прекине при појава на први знаци на исип на кожата, мукозни лезии или било кои реакции на преосетливост.

#### SLE и мешовита болест на сврзното ткиво

Кај пациенти со системски лупус еритематозус (SLE) и мешовита болест на сврзното ткиво може да дојде до зголемен ризик за појава на асептичен менингитис (види дел 4.8. Несакани дејства).

#### Кардиоваскуларен и цереброваскуларен систем

Пациентите со значајни ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања (хипертензија, хиперлипидемија, дијабет, пушење), треба добро да се испотаат пред воведување на терапијата. Бидејќи кардиоваскуларните ризици од



диклофенак може да се зголемат со дозата и времетраењето на експозицијата, треба да се користи најкратко време и со најниска ефективна дневна доза. Потребата на пациентите за симптоматско ослободување и одговорот на терапијата треба периодично да се преиспитува.

Пациентите со анамнестички податоци за постоење на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева инсуфициенција треба внимателно да се следат и советуваат, поради можноста од ретенција на течности и појава на едеми при примена на терапија со NSAID.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажале дека примената на диклофенак, особено во големи дози (150 mg дневно) и во подолг временски период, може да доведе до помало зголемување на ризикот за појава на компликации на артериската тромбоза (пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар).

Пациентите со нерегулирана хипертензија, конгестивна срцева инсуфициенција, дијагностицирана исхемиска болест на срцето, заболување на периферните артерии и/или цереброваскуларно заболување, треба добро да се испитаат пред воведување на диклофенак во терапијата.

#### Хематолошки систем

Кај сите пациенти кои долготрајно примаат диклофенак, како и други NSAID, неопходна е редовна контрола на крвната слика.

Диклофенак може реверзибилно да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите (види антикоагуланси во делот 4.5. Интеракција со другите лекови и други врсти на интеракција). Пациентите со нарушување на хемостазата, хеморагиска дијатеза или хематолошки абнормалности претпазливо да се следат.

#### Респираторни нарушувања

Кај пациентите кои имаат астма, сезонски алергиски ринитис, отекување на назалната мукоза (нпр. назални полипи), хронична опструктивна болест на белите дробови или хронична инфекција на респираторниот тракт (особено доколку се поврзани со алергиски симптоми), несаканите дејства се јавуваат значително почесто отколку кај другите пациенти. Тие опфаќаат влошување на астмата (тн. интолеранција на аналгетици/аналгетичка астма), Quincke-ов едем и уртикарија. Кај овие пациенти неопходен е посебен надзор, како и кај пациентите кои се алергични на други супстанции, кај кои се јавуваат нпр. кожни реакции, пруритус, уртикарија.

Како другите лекови кои ја инхибираат активноста на простагландин синтезата, диклофенак и останатите NSAID може да го влошат бронхоспазмат кај пациентите кај кои тој се јавува, или кај пациентите со бронхијална астма во историјата на болеста.

#### Фертилност на жените

Употребата на диклофенак може да доведе до намалување на фертилноста кај жените, па не се препорачува на жени кои планираат бременост. Кај жени кои





имаат тешкотии со зачнувањето или се на испитување за неплодност, треба да се разгледа можноста за прекин на лекот (види дел 4.6 Примена во период на бременост и доење).

#### **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

Сите следни наведени несакани дејства се пријавени при примена на различни фармацевтски облици на диклофенак натриум.

##### Литиум:

Диклофенак може да ја зголеми концентрацијата на литиум во плазмата. Се препорачува следење на концентрацијата на литиум во плазмата.

##### Дигоксин

Диклофенак може да ја зголеми концентрацијата на дигоксин во плазмата. Се препорачува следење на концентрацијата на дигоксин во плазмата.

##### Диуретици и антихипертензивни лекови

Како и другите NSAIL, истовремената примена на диклофенак и диуретик или антихипертензивни лекови (нпр. бета блокатори, АКЕ инхибитори), може да го намали антихипертензивното дејство на овие лекови, заради инхибиција на синтезата на простагландини, кои имаат вазодилататорно дејство.

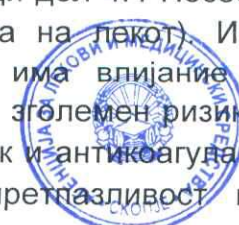
Неопходна е претпазливост при истовремена примена на овие лекови и периодично мерење на вредностите на крвниот притисок, особено кај постарите лица. Пациентите мораат адекватно да се хидрираат и неопходно е да се разгледа периодичен надзор на бубрежната функција после почетокот на истовремената примена на лековите, особено во случај на примена на диуретик или АКЕ инхибитор поради зголемениот ризик за нефротоксичност. Истовремена примена на лекови кои штедат калиум може да доведе до зголемување на нивото на калиум во серумот, поради што повремено треба да се следи (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот).

##### Лекови за кои е познато дека предизвикуваат хиперкалиемија:

Истовремена терапија со диуретици кои штедат калиум, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да биде поврзано со зголемени нивоа на калиум во серумот, поради што треба да се следат (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба).

##### Антикоагуланси и инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите:

Неопходна е претпазливост при истовремена примена на диклофенак со овие лекови заради зголемениот ризик за појава на крварење (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот). Иако клиничките истражувања не укажуваат дека диклофенак има влијание на дејството на антикоагулансите, постојат изолирани случаи на зголемен ризик за појава на крварење при комбинирана терапија на диклофенак и антикоагуланси (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при



употребата на лекот).

Потребно е интензивно да се следат овие пациенти заради потврда дека е непотребно менување на дозата на антикоагулансот. Како и другите NSAIL, диклофенак може реверзибилно да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите.

Други НСАИЛ вклучувајќи и инхибитори на циклооксигеназа -2 и кортикостероиди  
Истовремена употреба на диклофенак со аспирин или кортикостероиди може да доведе до зголемување на ризикот за појава на гастроинтестинални улцерации или крварење.

Треба да се избегнува истовремена употреба на два или повеќе NSAIL (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот).

Селективни инхибитори на повторна превземање на серотонин (SSRI):  
Истовремена администрација на SSRI може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крварење (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба).

Антидијабетици:

Клиничките студии покажале дека диклофенак може да се применува истовремено со оралните антидијабетици и дека е без влијание на нивната клиничка ефикасност. Постојат поединечни случаи за хипо- и хипергликемиски влијанија на диклофенак кои барале прилагодување на дозата на антидијабетикот. Заради таа причина неопходно е да се следи нивото на гликозата во крвта, како и превземање на адекватни мерки на претпазливост во тек на истовремена примена на овие лекови.

Метотрексат:

Диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат, што доведува до зголемување на концентрацијата на овој лек во плазмата. Неопходна е претпазливост кога NSAIL, вклучувајќи и диклофенак, се приемнуваат во период помал од 24 часа пред примената на метотрексат, бидејќи концентрацијата и токсичноста на метотрексат може да се зголемат.

Пријавени се случаи на сериозна токсичност кога метотрексат и NSAIL се применети заедно во период помал од 24 часа. Оваа интеракција е посредувана со акумулација на метотрексат поради оштетување на бубрежната функција под дејство на NSAIL.

Циклоспорин

Постојат случаи на нефротоксичност кај пациенти кои биле на истовремена терапија со циклоспорин и NSAIL, вклучувајќи и диклофенак натриум, заради влијание на бубрежните простагландини. Неопходно е да се намали дозата на диклофенак доколку истовремено се применува и циклоспорин.

Такролимус





Постои можност за зголемување на ризикот за појава на нефротоксичност при истовремена примена на NSAID и такролимус. Овој ефект е веројатно условен со заедничко влијание на простагландините на бубрезите на NSAID и инхибиторите на калцинеурин.

#### Кинолонски антибиотици:

Можна е појава на конвулзија заради интеракција меѓу кинолоните и NSAID. Може да се јави кај пациенти со или без анамнестички податоци за постоење на епилепсија или конвулзија. Потребно е внимание при воведување на кинолони кај пациенти кои се на терапија со NSAID.

#### Фенитоин

Истовремената примена на фенитоин и диклофенак може да доведе до зголемување на концентрацијата на овој лек во плазмата, па е неопходно да се следи.

#### Холестипол и холестирамин

Овие лекови може да ја одложат или намалат ресорпцијата на диклофенак. Не се препорачува примена на диклофенак 1 час пред или 4-6 часа после примена на овие лекови.

#### Срцеви гликозиди

Истовремената употреба на кардијални гликозиди и NSAID може кај пациентот да доведат до егзацербација на срцевата инсуфициенција, до смалување на гломеруларната филтрација и зголемување на нивото на гликозиди во плазмата.

#### Мифепристон

NSAID не треба да се зема 8-12 дена после примена на мифепристон затоа што NSAID го смалува дејството на лекот мифепристон.

#### Потентни CYP2C9 инхибитори

Неопходна е претпазливост кај истовремена примена на диклофенак и потентни CYP2C9 инхибитори (како што е вориконазол), затоа што може да дојде до значаен пораст на концентрацијата на диклофенак во плазмата (овие лекови го инхибираат неговиот метаболизам).

### **4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ**

#### **Бременост**

Инхибицијата на синтезата на простагландин може негативно да влијае на текот на бременоста и/или развојот на ембрионот/фетусот. Резултатите на епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од појава на абортус и/или малформација на срцето и гастрошиза после примена на инхибитори на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик за појава на кардиоваскуларни малформации се зголемува со помалку од 1% на 1,5%.



Ризикот се зголемува со зголемување на дозата и траењето на терапијата. Примената на инхибитори на простагландини кај животни доведува до зголемување на пред- и постимплантационите губитоци и ембриофеталниот леталитет.

Зголемување на зачесетеноста на различни малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни, е забележена кај животни кои примиле диклофенак во тек на периодот на органогенеза. Доколку диклофенак се применува кај жени кои се обидуваат да забременат, треба да се применува што пониска доза во што пократок период.

Примената на инхибитори на синтезата на простагландини во третиот триместар на бременоста, може кај фетусот да го предизвика следното:

- кардиопулмонарна токсичност (прерано затворање на дуктус артериозус и пулмонарна хипертензија)
- ренална дисфункција, која може да прогредира до ренална инсуфицијенција со олигохидроамнион

Примена на инхибитори на синтезата на простагландини пред крај на бременоста, може кај мајката и новороденчето да го предизвика следното:

- можно продолжување на крварењето, антиагрегационо дејство кое се јавува и при примена на многу ниски дози
- инхибиција на контракцијата на матката, што доведува до одложено или продолжено породување.

Примената на диклофенак е контраиндицирана во третиот триместар на бременоста.

### **Лактација**

Како и други NSAID, диклофенак се излучува во мајчиното млеко, па неговата примена треба да се избегнува во период на доење.

### **Фертилност на жените**

Употребата на диклофенак може да доведе до намалување на фертилноста кај жените, па не се препорачува кај жени кои планираат бременост. Кај жени кои имаат потешкотии со зачнувањето или се на испитување на неплодноста, треба да се разгледа можноста од прекин на лекот (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот).

### **4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Пациентите кои во тек на примената на диклофенак имале несвестица, вртоглавица, поспаност или други нарушувања на централниот нервен систем, вклучувајќи и нарушувања на видот, не треба да управуваат со моторно возило и машини додека земаат NSAID.

### **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**





Несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста на следниот начин: многу често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), помалку често ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ретко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), многу ретко ( $< 1/10000$ ), непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци).

Табелата на несакани дејства во продолжение на текстот, ги вклучува и случаите на несакани реакции при земање на диклофенак таблетата со продолжено ослободување и/или други фармацевтски форми на диклофенак, било во краткотрајна или долготрајна примена.

Табела 1

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Непозната фреквенција на јавување	Некроза на местото на инјектирање.
<b>Нарушувања на ниво на крвта и лимфниот систем</b>	
Многу ретко	Тромбоцитопенија, леукопенија, анемија (хемолитичка и апластична), агранулоцитоза
<b>Имунолошки нарушувања</b>	
Ретко	Преосетливост, анафилактички и анафилактоидни реакции (вклучувајќи хипотензија и шок)
Многу ретко	Ангионевротски едем (вклучувајќи едем на лицето)
<b>Психијатријски нарушувања</b>	
Многу ретко	Дезориентација, депресија, несоница, ноќни мори, раздразливост, психијатријски нарушувања
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	
Често	Главоболка, вртоглавица
Ретко	Поспаност, умор
Многу ретко	Парестезии, нарушено помнење, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушувања на вкусот, мозочен удар
Непозната фреквенција на јавување	Конфузија, халуцинации, сензорни нарушувања, слабост
<b>Нарушувања на ниво на окото</b>	
Многу ретко	Нарушување на видот, заматен вид, диплопија
Непозната фреквенција на јавување	Оптички невритис
<b>Нарушувања на ниво на увото и центарот за рамнотежа</b>	
Често	Вртоглавица
Многу ретко	Тинитус, оштетување на слухот



<b>Нарушувања на срцето</b>	
Непозната фреквенција на јавување*	Инфаркт на миокардот, срцева инсуфициенција, палпитации, болка во градите
<b>Васкуларни нарушувања</b>	
Многу ретко	Хипертензија, хипотензија, васкулитис
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	
Ретко	Астма (вклучувајќи и диспнеја)
Многу ретко	Пневмонитис
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	
Често	Мачнина, повраќање, диареја, диспепсија, абдоминални грчеви, флатуленција, анорексија
Ретко	Гастритис, ГИ крварење, хематемеза, хеморагична диареја, мелена, гастроинтестинален улкус со или без крварење или перфорација (понекогаш фатален, особено кај постари лица)
Многу ретко	Колитис (вклучувајќи и хеморагиски колитис и влошување на улцерозниот колитис или Кронова болест), констипација, стоматитис (вклучувајќи и улцеративен стоматитис), глоситис, езофагеални нарушувања, интестинална структура, панкреатитис
Непозната фреквенција на јавување	Исхемичен колитис
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>	
Често	Зголемена концентрација на трансаминаза
Ретко	Хепатитис, жолтица, нарушување на функцијата на црниот дроб
Многу ретко	Фулминантен хепатитис, некроза на црниот дроб, инсуфициенција на црниот дроб
<b>Нарушувања на ниво на кожата и поткожното ткиво</b>	





Често	Исип
Ретко	Уртикарија
Многу ретко	Булозни ерупции, екцем, еритем, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell синдром), ексфолијативен дерматитис, губиток на коса, фотосензитивни реакции, пурпура, алергиска пурпура, пруритус
<b>Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем</b>	
Многу ретко	Акутна ренална инсуфициенција, хематурија, протеинурија, нефротски синдром, интерстицијален нефритис, ренална папиларна некроза
<b>Општи и нарушувања на местото на примена</b>	
Често	Реакција на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање, индурација на местото на инјектирање
Ретко	Едем
<b>Нарушувања на репродуктивниот систем</b>	
Многу ретко	Импотенција

\* Фреквенцијата ги одразува податоците од долготрајниот третман со висока доза (150 mg / ден).

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажале дека примената на диклофенак, особено во големи дози (150 mg дневно) и во долг временски период, може да доведе до помало зголемување на ризикот од појава на компликација на артериската тромбоза (на пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар) (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот).

#### Пријава на суспектни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

### **Симптоми**

Не постои типична клиничка слика како последица од предозирање со диклофенак. Предозирањето може да доведе до појава на главоболка, мачнина, повраќање, епигастрична болка, гастроинтестинално крварење, дијареа, зашеметеност, дезориентација, експитација, кома, дремливост, тинитус, несвестица или конвулзија. Во случај на сериозно труење со лекот може да дојде и до акутна бубрежна инсуфициенција и оштетување на црниот дроб.



## **Терапевтски мерки**

Пациентите треба да се третираат симптоматски по потреба. Во рок од еден час од ингестија на потенцијално токсична количина, треба да се разгледа можноста за примена на активен јаглен. Алтернативно, кај возрасни треба да се земат предвид гастрични лаважи во рок од еден час по ингестија на потенцијално токсични количини. Честите или продолжени конвулзии треба да се третираат со интравенски диазепам. Другите мерки може да бидат индицирани од клиничката состојба на пациентот.

## **5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА**

#### **Фармакотерапевтска група:**

Нестероидни антиинфламаторни и антиревматски лекови (NSAIL).

АТС-код: M01AB05

#### **Механизам на дејство:**

Диклофенак е нестероиден лек со изразени аналгетски/антиинфламаторни својства. Инхибитор е на простагландин синтетазата (цикло-оксигеназа).

Диклофенак натриум ин витро не ја спречува протеогликан биосинтезата во рскавицата при концентрации сразмерни на концентрациите достигнати кај луѓето.

Кога се применуваат истовремено со опиоиди со цел за смалување на постоперативната болка, диклофенак често ја намалува потребата за опиоиди.

### **5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА**

#### **Апсорпција**

После примена на 75 mg диклофенак во облик на интрамускуларна инјекција, лекот веднаш се ресорбира и максималната концентрација во плазмата се постигнува за 20-тина минути и изнесува  $2.558 \pm 0,968 \mu\text{g/ml}$  ( $2,5 \mu\text{g/ml} \equiv 8 \mu\text{mol/l}$ ). Количината на ресорпција е директно пропорционална со големината на дозата.

#### **Биолошка расположивост**

Површината под кривата на концентрација (ПИК) по интрамускулна или интравенска примена е околу два пата поголема отколку по орална или ректална примена, затоа што овие патишта на примена не подлежат на метаболизмот на “првиот премин”.

#### **Дистрибуција**

Активната супстанција на лекот се врзува 99,7% за плазма протеините, во најголем дел за албумините (99,4%).

Диклофенак влегува во синовијалната течност каде што максималните концентрации се постигнуваат 2-4 часа после постигнатата максимална концентрација на лекот во плазмата. Полувремето на елиминација од





синовијалната течност е 3-6 часа. Два часа по постигнување на максималната концентрација во плазмата, концентрацијата на активната супстанца е поголема во синовијалната течност во однос на плазмата и се одржува до 12 часа.

### **Метаболизам**

Биотрансформацијата на диклофенак се одвива делумно со гликуронидација на интактната молекула, а во најголем дел со една и повеќе хидроксилации и метоксилации, што има за резултат формирање на неколку фенолни метаболити кои повеќето се конвертираат во коњугати на гликуронид. Два фенолни метаболити се биолошки активни, но во многу помала мерка отколку диклофенак.

### **Елиминација**

Вкупниот системски клиренс на диклофенак во плазмата е  $263 \pm 56$  ml/min (средна вредност  $\pm$  SD). Крајното полувреме во плазмата е 1-2 часа. Четири од метаболитите, вклучувајќи и два активни, имаат исто така кратко полувреме во плазмата, 1-3 часа.

Околу 60% од применетата доза е излачено преку урината во облик на гликуронид коњугат на интактната молекула и метаболити кои се повеќето конвертирани во гликуронид коњугати. Помалку од 1% се елиминира во непроменет облик. Остатокот на дозата се елиминира во облик на метаболити преку жолчката и фецесот.

### **Карактеристики кај поедини пациенти**

**Стари лица:** Нема релевантни податоци за влијанието на годините на ресорпцијата, метаболизмот или елиминацијата на лекот, освен податоци дека кај 5 постари пациенти 15-минутна i.v. инфузија од лекот довела до зголемена концентрација на лекот во плазмата за 50% во однос на очекуваните вредности кај млади здрави лица.

**Пациенти со бубрежни оштетувања:** Кај пациенти со оштетување на бубрезите, при примена на вообичаената еднодневна доза на лекот не може да се заклучи постоење на акумулација на непроменета активна супстанција. Кога клиренсот на креатинин е  $<10$  mL/min, нивото на хидрокси метаболитите во плазмата во состојба на рамнотежа е околу 4 пати повисоко во однос на пациенти со нормална функција на бубрезите. Сепак, метаболитите на крајот поминуваат низ жолчните патишта.

**Пациенти со заболен црн дроб:** Кај пациентите со хроничен хепатитис или компензирана цироза на црниот дроб, кинетиката и метаболизмот на диклофенак се исти како и кај здрави лица.

### **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА**

Нема податоци

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**



### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

Натриум метаби сулфит	2.0 mg
Манитол	18.0 mg
Бензил алкохол	120.0 mg
Пропилен гликол	600.0 mg
0.1 N натриум хидроксид	0.2 ml
Вода за инјекции q.s.	3.0 ml

### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Ампулите што се користат интрамускулно или интравенски како инфузија не треба да се мешаат со други раствори за инјектирање.

### **6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ**

60 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.

### **6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува на температура под 25<sup>0</sup>С, на места заштитени од светлина.

**Лекот се чува на места недостапни за деца.**

### **6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО**

Безбојни ампули од 3 ml со прстен, направени од стакло Тип I.

Секоја кутија содржи 4 ампули од 3 ml.

### **6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ**

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба адекватно да се отстрани согласно важечката регулатива.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

РИФАМ ДОО, Гостивар, Р. Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

11-9336/2 од 05.10.2017

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

05.10.2017

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај, 2019

