

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

DIKLOFENAK forte / ДИКЛОФЕНАК форте, 50 mg, филм-обложени таблети
DIKLOFENAK retard / ДИКЛОФЕНАК ретард, 100 mg, филм-обложени таблети со
продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Диклофенак форте филм-обложена таблета содржи 50 mg диклофенак
натриум, помошни супстанции.

Една Диклофенак ретард филм-обложена таблета со продолжено ослободување
содржи 100 mg диклофенак натриум, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

ДИКЛОФЕНАК форте: Филм-обложена таблета.

ДИКЛОФЕНАК ретард: Филм-обложена таблета со продолжено ослободување.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

ДИКЛОФЕНАК е индициран за лечење на болка и воспаление со различен
интензитет, кај различни состојби, вклучувајќи:

- Ревматски заболувања: ревматоиден артритис, остеоартритис, спондилоартритис (анкилозирачки спондилитис и сродни болести), акутен напад на гихт;
- Акутни мускулно-скелетни нарушувања: периартритис, тендинитис, тендосиновитис, бурзитис;
- Други болни состојби: пост-трауматски состојби (фрактури, изместувања, истегнувања), примарна дисменореја, болни состојби на 'рбетот, пост-оперативна болка по помали ортопедски, стоматолошки и други помали хируршки интервенции.

ДИКЛОФЕНАК форте и ДИКЛОФЕНАК ретард филм-обложените таблети не се
наменети за примена кај деца и адолесценти.



4.2. Дозирање и начин на употреба

Несаканите дејства може да се минимизираат со примена на најниската ефективна доза, во најкраток временски период, потребна за контрола на симптомите (видете дел 4.4).

Дозирање

ДИКЛОФЕНАК форте и ДИКЛОФЕНАК ретард се применуваат во најниската доза со која се постигнува задоволителен терапевтски ефект.

Возрасни

Вообичаена доза е 50-150 mg дневно, во две или три поделени дози.

За одржување на ефектот обично се доволни 100 mg на ден, и тоа 2 пати на ден по 50 mg или еднаш на ден ретард таблети од 100 mg.

Препорачаната максимална дневна доза на диклофенак е 150 mg.

Деца

ДИКЛОФЕНАК форте и ДИКЛОФЕНАК ретард филм-обложените таблети не се наменети за примена кај деца и адолесценти.

Постари пациенти

Иако фармакокинетиката на диклофенак не е клинички значајно променета, нестероидните антиинфламаторни лекови треба претпазливо да се применуваат кај постари пациенти, бидејќи повеќе се подложни на појавата на несакани дејства. Потребна е посебна претпазливост при примена кај постари пациенти со нарушено здравје или мала телесна тежина (видете дел 4.4)

При примена на лекот, потребно е мониторирање на пациентот поради можноста од појава на гастроинтестинално крварење. Потребата за третман треба да се преиспитува во редовни интервали и соодветно да се прекине употребата на лекот, доколку се увиди дека нема корист од третманот или ако се појави нетолеранција.

Нарушена ренална функција

Диклофенак е контраиндициран кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (ГФР <15 mL/min/1,73m²) (видете дел 4.3). Не се спроведени фармакокинетски студии кај пациенти со нарушена ренална функција, според тоа, нема посебни препораки во однос на прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при примена на диклофенак кај пациенти со нарушена ренална функција (видете дел 4.3 и 4.4).

Нарушена хепатална функција

Диклофенак е контраиндициран кај пациенти со хепатална инсуфициенција (видете дел 4.3). Не се спроведени фармакокинетски студии кај пациенти со нарушена хепатална функција, според тоа, нема посебни препораки во однос на прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при примена на диклофенак кај пациенти со благо до умерено нарушена хепатална функција и следење на хепаталната функција (видете дел 4.3 и 4.4).

Начин на употреба

Се препорачува таблетите да се испијат со чаша вода пред јадење и не смее да се кршат или цвакаат.

4.3. Контраиндикации



- Хиперсензитивност кон активната супстанција или било која од помошните супстанции на лекот наведени во делот 6.1.
- Активен улкус, крварење или перфорација на желудникот или цревата.
- Историја на гастроинтестинално крварење или перфорација, поврзани со претходна примена на НСАИЛ.
- Активен рекурентен пептички улкус/крварење или во анамнеза (две или повеќе различни епизоди со потврдена улцерација или крварење).
- Последниот триместар од бременоста (видете дел 4.6).
- Хепатална инсуфициенција.
- Ренална инсуфициенција ($\text{ГФР} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$).
- Конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV), исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест.
- Како и останатите нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), диклофенак е контраиндициран кај пациенти кај кои ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ ја забрзуваат појавата на астма, ангиоедем, уртикарија, или акутен ринитис (реакција на вкрстена реактивност предизвикана од нестероиден антиинфламаторен лек).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

Појавата на несакани дејства може да се минимизира со користење на најниската ефективна доза во тек на најкраток временски период, потребна за контрола на симптомите (видете делт 4.2 и гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици подолу).

Треба да се избегнува истовремена примена на диклофенак со други системски НСАИЛ, вклучувајќи циклооксигеназа-2 селективни инхибитори, поради отсуство на докази кои покажуваат синергистички ефект и можноста за појава на дополнителни несакани дејства (видете дел 4.5).

Диклофенак треба да се применува со претпазливост кај постарите пациенти, особено, кај постари пациенти со нарушено здравје или мала телесна тежина (видете дел 4.2).

Како и со употребата на други НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, во ретки случаи алергиски реакции, вклучително и анафилактички/анафилактоидни реакции, може да се јават без претходна изложеност на лекот (видете дел 4.8). Реакциите на преосетливост може да се развијат во Koipus синдром, сериозна алергиска реакција која може да доведе до миокарден инфаркт. Симптомите на таквите реакции може да вклучуваат болка во градите поврзана со алергиска реакција на диклофенак.

Како и другите НСАИЛ, диклофенак може да ги маскира знаците и симптомите на инфекција, како резултат на неговите фармакодинамски особини.

Гастроинтестинални ефекти

Гастроинтестинално крварење (хематемеза, мелена), улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални, пријавени се при примена на сите НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак. Може да се јават во било кое време во текот на третманот, со или без



предупредувачки симптоми или претходна историја за сериозни гастроинтестинални настани. Истите, имаат потешки последици кај постарите пациенти.

Доколку кај пациентите кои примаат диклофенак се појави гастроинтестинално крварење или улцерација, третманот треба да се прекине.

Како и со другите НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, строгиот медицински надзор е императив и особена претпазливост е потребна кога диклофенак се пропишува кај пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинално нарушување, или со историја на болест која укажува на гастрична или интестинална улцерација, крварење или перфорација (видете дел 4.3. и 4.8). Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозата на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, и кај пациенти со историја на улкус, особено ако е проследен со крварење или перфорација.

Кај постарите пациенти, постои зголемена фреквенција на несакани дејства на НСАИЛ, посебно гастроинтестинално крварење и перфорација кои може да бидат фатални (видете дел 4.2).

За да се намали ризикот од гастроинтестинална токсичност кај пациентите со историја на улкус, особено ако е проследен со крварење или перфорација, како и кај постарите пациенти, третманот треба да започне и да се одржува со најниската ефективна доза на лекот.

Кај овие пациенти, а исто така и кај пациентите кај кои е потребна истовремена примена на ниски дози на ацетилсалицилна киселина или други лекови кои може да го зголемат ризикот од гастроинтестинални нарушувања, треба да се земе во предвид комбинирана терапија со протективни препарати (на пример инхибитори на протонската пумпа или мисопростол).

Пациентите со историја на гастроинтестинална токсичност, особено постарите пациенти, треба да го пријавуваат секој необичен абдоминален симптом (посебно гастроинтестинално крварење).

Претпазливост е потребна кај пациентите кои истовремено примаат лекови кои може да го зголемат ризикот од улцерација или крварење, како што се системски кортикостероиди, антикоагуланси како варфарин, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонин или антитромбоцитни лекови како ацетилсалицилна киселина (видете дел 4.5).

Лекарски надзор и претпазливост се потребни кај пациенти со улцеративен колитис или Крнова болест, бидејќи може да дојде до влошување на состојбата (видете дел 4.8).

НСАИЛ, вклучително и диклофенак, може да бидат поврзани со зголемен ризик од гастроинтестинално анастомотичко истекување. Се препорачува внимателен медицински надзор и претпазливост при употреба на диклофенак по операција на гастроинтестиналниот тракт.



Хепатални ефекти

Кога диклофенак се пропишува кај пациенти со оштетување на хепаталната функција, потребен е лекарски надзор, бидејќи нивната состојба може да се влоши.

Како и при примена на другите НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, може да дојде до зголемување на вредностите на еден или повеќе хепатални ензими. За време на продолжен третман со диклофенак, како мерка на претпазливост индицирано е редовно следење на хепаталната функција. Доколку абнормалните хепатални функционални тестови перзистираат или се влошат, и доколку се јават клинички знаци или симптоми кои упатуваат на хепатално заболување или се појават други манифестации (еозинофилија, исип), примената на диклофенак треба да се прекине.

При примена на диклофенак може да се јави хепатитис без продромални симптоми.

Претпазливост е потребна при примена на диклофенак кај пациенти со хепатална порфирија, бидејќи може да предизвика напад.

Ренални ефекти

Бидејќи ретенција на течности и едеми, се пријавени при примена на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, особена претпазливост е потребна кај пациенти со нарушена срцева или ренална функција, историја на хипертензија, стари лица, пациенти кои примаат истовремена терапија со диуретици или лекови кои може значително да влијаат на реналната функција, и кај пациенти со значителна деплеција на волуменот на екстрацелуларната течност од било која причина, на пример, пред или после големи хируршки зафати (видете дел 4.3). Во овие случаи, при примена на диклофенак, како мерка на претпазливост се препорачува мониторирање на реналната функција. Прекинот на терапијата обично е проследен со враќање на состојбата на пациентот како пред третманот.

Дерматолошки ефекти

Сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза, многу ретко се пријавени при употреба на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак (видете дел 4.8). Се чини дека пациентите се изложени на најголем ризик од појава на овие реакции на почеток на третманот, а во повеќето случаи почетокот на реакцијата се јавува во тек на првиот месец од третманот. Примената на диклофенак треба да се прекине при првата појава на кожен исип, мукозни лезии или друг знак на хиперсензитивност.

Системски еритематозен лупус и мешани болести на сврзното ткиво

Кај пациенти со системски еритематозен лупус и мешани сврзно ткивни нарушувања може да биде зголемен ризикот од асептичен менингитис (видете дел 4.8).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Соодветен мониторинг и совети се потребни кај пациентите со историја на хипертензија и/или блага до умерена срцева инсуфициенција, бидејќи пријавени се ретенција на течности и едеми поврзани со примената на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак.



Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци постојано укажуваат на зголемен ризик од атеротромботични настани (на пример, миокарден инфаркт или мозочен удар) поврзани со употребата на диклофенак, особено во високи дози (150 mg на ден) и за време на долготраен третман (видете делови 4.3 и 4.4).

Бидејќи кардиоваскуларните ризици при употреба на диклофенак може да се зголемат со дозата и со времетраењето на експозицијата, потребна е примена на најниска можна ефективна доза и во најкратко можно времетраење. Кај пациентите треба периодично да се процени дали е потребно ублажување на симптомите како и одговорот на третманот.

Третманот со диклофенак кај пациенти со конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV), претходно постоечка исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест е контраиндициран. Не се препорачува третман со диклофенак кај пациенти со неконтролирана хипертензија и конгестивна срцева слабост (NYHA I).

Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост (NYHA I) и значајни фактори на ризик за кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење) може да се третираат со диклофенак само по внимателно разгледување и само во дози ≤ 100 mg на ден.

Пациентите треба да бидат предупредени за знаците и симптомите на сериозни атеротромботични настани (на пример, болка во градите, отежнато дишење, слабост, нејасен говор), кои може да се појават без предупредување. Во тој случај, на пациентите треба да им се укаже веднаш да се јават кај својот лекар.

Хематолошки ефекти

За време на продолжен третман со диклофенак, како и со другите НСАИЛ, се препорачува следење на крвната слика.

Како и останатите НСАИЛ, и диклофенак може реверзибилно да ја инхибира тромбоцитната агрегација. Пациенти со нарушувања на хемостазата треба внимателно да се следат.

Пациенти со астма

Кај пациенти со астма, сезонски алергиски ринитис, оток на носната слузница (т.е. назални полипи), хронични опструктивни пулмонални заболувања или хронични инфекции на респираторниот тракт (особено ако се поврзани со симптоми слични на алергиски ринитис), реакциите на НСАИЛ, како што е егзацербација на астма (т.н. нетолеранција кон аналгетици/аналгетска астма), Quincke-ов едем или уртикарија се почести отколку кај други пациенти. Затоа, кај овие пациенти се препорачува посебна претпазливост (подготвеност за итна интервенција). Ова се однесува и за пациенти кои се алергични на други супстанции, на пример, со кожни реакции, јадеж или уртикарија.

Како и другите лекови кои ја инхибираат синтезата на простагландин, диклофенак и другите нестероидни антиинфламаторни лекови може да предизвикаат бронхоспазам кога се администрираат кај пациенти кои имаат или се со историја на бронхијална астма.

Фертилност кај жените



Примената на диклофенак може да ја намали фертилноста кај жените, и не се препорачува негова примена кај жени кои планираат да забременат. Кај жените кои имаат потешкотија да забременат или кои се во тек на испитување за неплодност, треба да прекинат со примената на диклофенак (видете дел 4.6).

Експципиенси: ДИКЛОФЕНАК форте 50 mg филм-обложените таблети со продолжено ослободување содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глюкозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Следниве интеракции ги вклучуваат оние кои се забележани при примена на диклофенак таблети и/или други фармацевтски форми на диклофенак.

Литиум: При истовремена примена, диклофенак може да ги зголеми плазматските концентрации на литиум. Се препорачува следење на серумското ниво на литиум.

Дигоксин: При истовремена примена, диклофенак може да ги зголеми плазматските концентрации на дигоксин. Се препорачува следење на серумското ниво на дигоксин.

Диуретици и антихипертензивни лекови: Како и другите НСАИЛ, истовремена примена на диклофенак со диуретици и антихипертензивни лекови (на пример, бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитори)), може да предизвика намалување на нивниот антихипертензивен ефект преку инхибиција на синтезата на простагландини. Затоа, комбинацијата треба да се применува со претпазливост и периодично да се следи крвниот притисок, особено кај постарите пациенти. При комбинирана терапија, на почеток на лекувањето и потоа периодично, пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се земе во предвид следење на реналната функција, особено при истовремена примена со диуретици и АКЕ инхибитори, како резултат на зголемен ризик од нефротоксичност. Истовремената примена со диуретици кои штедат калиум може да биде поврзана со зголемено серумско ниво на калиум, заради тоа, нивото на калиум треба често да се проверува (видете дел 4.4).

Лекови кои предизвикуваат хиперкалиемија: Истовремената терапија со диуретици кои штедат калиум, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да доведе до зголемени серумски нивоа на калиум, поради што серумското ниво на калиум треба често да се следи (видете дел 4.4).

Антикоагуланти и антитромбоцитни лекови: Потребна е претпазливост бидејќи истовремената примена може да го зголеми ризикот од крварење (видете дел 4.4). Иако клиничките испитувања не покажуваат дека диклофенак влијае врз ефектот на антикоагулантите, забележани се случаи на зголемен ризик од крварење кај пациенти кои истовремено примаат диклофенак и антикоагулантни лекови. Затоа, се препорачува внимателно следење на овие пациенти.

Други НСАИЛ, вклучувајќи и циклооксигеназа-2 селективни инхибитори и кортикостероиди: Истовремената примена на диклофенак со други системски



НСАИЛ или кортикостероиди може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крварење или улцерација. Треба да се избегнува истовремена примена на два или повеќе НСАИЛ (видете дел 4.4).

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs): Истовремената примена на системски НСАИЛ, вклучувајќи диклофенак, со селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин може да го зголеми ризикот од појава на гастроинтестинално крварење (видете дел 4.4).

Антидијабетици: Клиничките студии покажале дека диклофенак може да се применува истовремено со орални антидијабетици без да влијае на нивниот клинички ефект. Сепак, забележани се изолирани случаи на хипогликемиски и хипергликемиски ефекти, што наложува промени во дозата на антидијабетиците за време на третманот со диклофенак. Поради тоа, при истовремена терапија, како мерка на претпазливост се препорачува следење на нивото на гликоза во крвта.

Метотрексат: Диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат, што доведува до зголемување на нивото на метотрексат. Претпазливост се препорачува кога НСАИЛ, вклучувајќи диклофенак, се применуваат во тек на 24 часа пред или после примената на метотрексат, бидејќи поради нарушување на реналната екскреција доаѓа до акумулација на метотрексат, може да се зголеми концентрацијата на метотрексат во крвта со што се зголемува токсичноста на оваа супстанција.

Такролимус: Можен е зголемен ризик од нефротоксичност кога системски НСАИЛ се применуваат истовремено со такролимус. Ова може да биде посредувано преку реналниот антипростагландински ефект на НСАИЛ и инхибиторите на калцинеурин.

Циклоспорин: Диклофенак, како и другите НСАИЛ, може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспорин поради ефектот врз реналните простагландини. Поради тоа, треба да се применува во дози пониски од оние кои се употребуваат кај пациенти кои не примаат циклоспорин.

Хинолонски антибиотици: Постојат изолирани пријави за конвулзии при истовремена примена на хинолони и НСАИЛ. Ова може да се случи кај пациенти со или без претходна историја на епилепсија или конвулзии. Затоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на овие лекови.

Фенитоин: При истовремена примена на фенитоин со диклофенак, се препорачува следење на плазматските концентрации на фенитоин, поради очекуваното зголемување на изложеноста на фенитоин.

Холестипол и холестирамин: Овие лекови може да ја одложат или намалат апсорпцијата на диклофенак. Поради тоа, се препорачува диклофенак да се применува најмалку 1 час пред или 4 до 6 часа после примената на холестипол/холестирамин.

Кардијачни гликозиди: Истовремената примена на кардијачни гликозиди и системски НСАИЛ може да доведе до влошување на срцевата инсуфициенција,



намалување на гломеруларната филтрациона рата (ГФР) и зголемување на нивото на гликозидите во плазма.

Мифепристон: НСАИЛ не треба да се применуваат 8 до 12 дена после примената на мифепристон, бидејќи може да го намалат дејството на мифепристон.

Потентни CYP2C9 инхибитори: Потребна е претпазливост при истовремено пропишување на диклофенак со потентни CYP2C9 инхибитори (како сулфинпиразон и вориконазол), бидејќи поради инхибиција на метаболизмот на диклофенак може да дојде до значајно зголемување на максималните плазматски концентрации и поголема изложеност на лекот.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Инхибицијата на синтезата на простагландини може негативно да влијае на бременоста и/или развојот на ембрионот/фетусот. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од абортус, срцеви малформации и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик од срцеви малформации бил зголемен за помалку од 1% до приближно 1.5%.

Се смета дека ризикот се зголемува со зголемување на дозата и времетраењето на третманот. Испитувањата на животни покажале дека примената на инхибитори на синтезата на простагландини резултирала со зголемување на пред- и пост-имплантациони загуби и ембрио/фетална смрт. Покрај тоа, забележана е зголемена инциденца на разни малформации, вклучувајќи кардиоваскуларни, кај животните кај кои биле давани инхибитори на синтезата на простагландини во периодот на органогенеза.

Во првиот и вториот триместар од бременоста, диклофенак не треба да се употребува, само ако е неопходно потребно. Доколку диклофенак се применува кај жени кои се обидуваат да забременат, или во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, треба да се даде најниската доза во тек на најкраток можен временски период.

Во тек на третиот триместар од бременоста, сите инхибитори на синтезата на простагландини може да го изложат фетусот на:

- Кардиопулмоналната токсичност (со предвременно затворање на дуктус артериозус и пулмонална хипертензија).
- Ренална дисфункција, што може да прогредира до ренална инсуфициенција со олигохидрамнион.

На крајот на бременоста, може да ги изложат мајката и новороденото на:

- Можно продолжување на времето на крварење, кое е резултат на инхибицијата на агрегацијата на тромбоцитите, која може да се појави дури и при многу мали дози.
- Инхибиција на утерините контракции, што може да резултира со одложено или пролонгирано породување.



Поради тоа, диклофенак е контраиндициран во текот на третиот триместар од бременоста.

Доење

Како и другите НСАИЛ, диклофенак се излачува во мајчиното млеко во мали концентрации. Затоа, за да се избегнат несаканите дејства кај доенчето, диклофенак не треба да се применува во период на доење (видете дел 5.2).

Фертилност

Како и другите НСАИЛ, примената на диклофенак може да ја намали фертилноста кај жените, и не се препорачува негова примена кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жените кои имаат потешкотија да забременат или кои се во тек на испитувања за неплодност, треба да прекинат со примената на диклофенак (видете дел 4.4).

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Доколку се јават несакани дејства како визуелни нарушувања, вртоглавица, поспаност или други нарушувања на централниот нервен систем, пациентите треба да се воздржуваат од возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека примената на диклофенак, особено на високи дози (150 mg/дневно) и во случај на долготраен третман, може да биде поврзана со зголемување на ризикот од појава на атеротромботични настани (пример миокарден инфаркт или мозочен удар) (видете дел 4.3 и 4.4).

Според фреквенцијата, несаканите дејства се групирани во следните групи: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), многу ретки ($<1/10000$); непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Табеларна листа на несакани дејства

Следниве несакани дејства вклучуваат несакани дејства пријавени и во тек на краткотрајна и во тек на продолжена употреба.

Органски системи	
Фреквенција	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Многу ретки	Тромбоцитопенија, леукопенија, анемија (вклучувајќи хемолитичка анемија и апластична анемија), агранулоцитоза.
Нарушувања на имунолошкиот систем	

Ретки	Хиперсензитивност, анафилактични и анафилактоидни реакции (вклучувајќи хипотензија и шок).
Многу ретки	Ангioneуротски едем (вклучувајќи едем на лице)
Психијатриски нарушувања	
Многу ретки	Дезоријентација, депресија, инсомнија, кошмари, иритабилност, психотично нарушување.
Нарушувања на нервниот систем	
Чести	Главоболка, вртоглавица.
Ретки	Сомноленција, замор.
Многу ретки	Парестезија, нарушување на меморијата, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушување на вкусот, цереброваскуларни настани.
Со непозната фреквенција	Конфузија, халуцинации, слабост.
Нарушувања во видот	
Многу ретки	Визуелни нарушувања, замаглен вид, диплопија.
Со непозната фреквенција	Оптички невритис.
Нарушувања на увото и лабиринтот	
Чести	Вртоглавица.
Многу ретки	Тинитус, нарушување на слухот.
Срцеви нарушувања	
Помалку чести	* Миокарден инфаркт, срцева слабост, палпитации, градна болка.
Со непозната фреквенција	Koipus синдром (алергиска вазоспастична ангина).
Васкуларни нарушувања	
Многу ретки	Хипертензија, хипотензија, васкулитис.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретки	Астма (вклучувајќи диспнеја)
Многу ретки	Пневмонитис.



Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	Наузеја, повраќање, дијареја, диспепсија, абдоминална болка, флатуленција, анорексија.
Ретки	Гастритис, гастроинтестинална хеморагија, хематемеза, хеморагична дијареја, мелена, улкус на желудник (со или без крварење или перфорација) (понекогаш фатален, посебно кај постари пациенти).
Многу ретки	Колитис (вклучувајќи хеморагичен колитис и егзацербација на улцеративен колитис или Кронова болест), констипација, стоматитис (вклучувајќи улцеративен стоматитис), глоситис, езофагеални нарушувања, интестинални стриктури (diaphragm-like), панкреатитис.
Со непозната фреквенција	Исхемичен колитис.
Хепатобилијарни нарушувања	
Чести	Зголемено ниво на трансаминази.
Ретки	Хепатитис, жолтица, хепатално нарушување.
Многу ретки	Фулминантен хепатитис, хепатална некроза, хепатална инсуфициенција.
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	
Чести	Исип.
Ретки	Уртикарија.
Многу ретки	Булозни реакции, егзем, еритем, еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), ексфолијативен дерматитис, опаѓање на косата, фотосензитивни реакции, пурпура, алергиска пурпура, пруритус.
Ренални и уринарни нарушувања	
Многу ретки	Акутна ренална инсуфициенција, хематурија, протеинурија, нефротски синдром, интерстицијален нефритис, ренална папиларна некроза.
Општи нарушувања	
Ретки	Едем.



Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки

Многу ретко

Импотенција.

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

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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

При предозирање со диклофенак не постои типична клиничка слика. Симптомите на предозирање вклучуваат наузеја, гастроинтестинално крварење, дијареја, вртоглавица, тинитус или конвулзии. Во случај на сигнификантно предозирање, можни се акутна ренална и хепатална инсуфициенција.

Терапевтски мерки

Третманот на акутно предозирање со НСАИЛ, вклучувајќи диклофенак, во основа се состои од супортивни мерки и симптоматски третман. Супортивните мерки и симптоматскиот третман треба да се применат кај компликации како хипотензија, ренална инсуфициенција, конвулзии, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија.

Посебни мерки како форсирана диуреза, дијализа или хемоперфузија не помагаат за елиминација на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, како резултат на високиот процент на врзување со плазматските протеини и екстензивниот метаболизам.

Примена на активен јаглен треба да се земе во предвид во тек на еден час од ингестијата на потенцијално токсични дози, и гастрична деконтаминација (пример повраќање, гастрична лаважа) после ингестија на потенцијални животозагрозувачки дози на лекот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антиинфламаторни и антиревматски препарати; Нестероидни; Деривати на оцетна киселина и сродни соединенија
АТС код: M01AB05

Диклофенак е нестероиден антиинфламаторен лек со изразени аналгетски,



антиинфламаторни и антипиретски својства. Дејствува по пат на неселективно блокирање на синтезата на простагландини, кои имаат важна улога во настанување на воспаление, болка и зголемена телесна температура.

Во *in vitro* студиите, диклофенак не ја супримира биосинтезата на протеогликаните во 'рскавицата при концентрации еквивалентни на оние постигнати во клинички услови.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална примена, диклофенак потполно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат за околу 2 часа и изнесуваат $1.48 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ после примена на доза од 50 mg ($1.5 \mu\text{g/ml} = 5 \mu\text{mol/l}$). Средната максимална концентрација на диклофенак во плазмата се постигнува 4 часа по примена на ретард таблети. Со оглед на тоа дека ретард таблетите се препарат со постепено ослободување, концентрациите на диклофенак во плазмата од 13 ng/ml можат да се забележат по 24 часа. Храната не влијае на апсорпцијата.

Биорасположивост

Системската расположивост на диклофенак од таблетите со продолжено ослободување е во просек 82% од системската расположивост која се постигнува со филм-обложени таблети, што може да биде последица на зависноста на метаболизирањето на лекот при првиот премин низ црниот дроб од брзината на ослободување на лекот.

Кај препорачаниот опсег на дози не доаѓа до акумулација на лекот. По примена на филм-обложени таблети со продолжено ослободување од 100 mg, концентрацијата на диклофенак во плазмата е околу 22 ng/ml.

Дистрибуција

Диклофенак во висок процент се врзува за плазматските протеини (99.7%), воглавно за албумините (99.4%).

Диклофенак може да се најде во синовијалната течност, во која преминува кога неговата плазматска концентрација е поголема, односно од која излегува кога неговата концентрација во плазмата е помала. Максимални концентрации во синовијалната течност се постигнуваат 2-4 часа по постигнување на максималните концентрации во плазмата. Полувремето на елиминација од синовијалната течност е 3-6 часа. Два часа по постигнување на максималните концентрации во плазмата, концентрациите на активната супстанција се веќе повисоки во синовијалната течност отколку што се во плазмата, и остануваат повисоки до 12 часа.

Диклофенак во ниска концентрација (100 ng/ml) е забележан во мајчиното млеко. Проценетата количина на лекот која детето ја внесува во организмот со доене е еквивалентна на доза од 0.03 mg/kg/ден (видете дел 4.6).

Биотрансформација

Биотрансформацијата на диклофенак се одвива делумно со глукуронидација на интактната молекула, а во најголем дел со една и повеќе хидроксилации и метоксилации, што резултира со создавање на неколку фенолни метаболити, од кои повеќето се конвертираат во глукуронид конјугати. Два фенолни метаболити се

биолошки активни, но во многу помала мера отколку диклофенак.

Елиминација

Вкупниот системски клиренс на диклофенак во плазмата е 263 ± 56 ml/min (средна вредност $\pm$ SD). Терминалниот полуживот во плазмата е 1-2 часа. Четири од метаболитите, вклучувајќи ги и двата активни, исто така, имаат краток плазма полуживот од 1-3 часа.

Околу 60% од администрираната доза се излачува во урината во форма на глукуронид конјугат на интактната молекула и како метаболити, од кои повеќето исто така, се конвертираат во глукуронид конјугати. Помалку од 1% се елиминира како непроменета супстанција. Остатокот од дозата се елиминира во форма на метаболити преку жолчката во фецесот.

Карактеристики кај поедини пациенти

Постари пациенти: Не се забележани значајни разлики во апсорпцијата, метаболизмот или елиминацијата на лекот поврзани со возраста, освен податокот дека кај пет постари пациенти, 15 минути интравенска инфузија резултирала со 50% повисоки плазма концентрации отколку што се очекувало кај млади здрави лица.

Пациенти со нарушена ренална функција: Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, при употреба на вообичаена доза на лекот, врз основа на кинетиката на една доза, не може да се заклучи постоење на акумулација на непроменетата активна супстанција.

Кога клиренс креатининот е помал од 10 ml/min, претпоставеното ниво на метаболитите во плазмата во состојба на рамнотежа е околу 4 пати повисоко отколку кај пациенти со нормална функција на бубрезите. Сепак, метаболити на крајот се елиминираат преку жолчката.

Пациенти со нарушена хепатална функција: Кај пациенти со хепатална инсуфициенција (хроничен хепатитис или не-декомпензирана цироза), кинетиката и метаболизмот на диклофенак се исти како и кај пациенти без хепатални заболувања.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Нема други податоци важни за препишувачот, освен оние наведени во другите делови на Збирниот извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

ДИКЛОФЕНАК форте филм-обложени таблети

Таблетно јадро: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, пченкарен скроб, повидон, кроскармелоза натриум, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат.

Филм обвивка: метилметакрилат кополимер, макрогол 6000, титан диоксид, боја железо оксид црвен E 172.



ДИКЛОФЕНАК ретард филм-обложени таблети со продолжено ослободување

Таблетно јадро: повидон, хипромелоза 4000 ср, микрокристална целулоза, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат.

Филм обвивка: хипромелоза, макрогол 6000, талк, титан диоксид, боја железо оксид црвен Е 172, боја железо оксид жолт Е 172 .

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

ДИКЛОФЕНАК форте 50 mg филм-обложени таблети: 3 години во оригинално пакување.

ДИКЛОФЕНАК ретард 100 mg филм-обложени таблети со продолжено ослободување: 2 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 50 mg (3 блистера x 10 филм-обложени таблети).

Кутија со 20 филм-обложени таблети со продолжено ослободување од 100 mg (2 блистера x 10 филм-обложени таблети со продолжено ослободување).

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 50 mg во блистер пакување: 15-4961/14

Кутија со 20 филм-обложени таблети со продолжено ослободување од 100 mg во блистер пакување; 11-4590/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во одобрение: 12.01.2005



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Февруари 2023

