ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ , ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ(INN)

DIKLOFEN®/ДИКЛОФЕН®
100 mg таблета со продолжено ослободување
INN: **diclofenacum**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета со продолжено ослободување содржи 100 mg диклофенак натриум
(за помошните супстанции да се види точката 6.1)

3.ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Таблета со продолжено ослободување
Тркалезни, биконвексни филм обложени таблети со розеникава боја.

4.КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Возрасни и постари лица:
За ублажување на болката и воспаленија со различен интензитет кои придружуваат голем број на заболувања, вклучувајќи и:
•Артритични заболувања: ревматоиден артритис, остеоартритис, анкилозен спондилитис, акутен гихт
•Акутно мускулно-скелетни заболувања како што се периартритис (на пример синдром на вкочането рамо, тендинитис, теносиновитис, бурзитис.
•Други болни состојби кои настануваат како последица на трауми, вклучувајќи фрактури, лумбална болка, истегнувања, притисок, дислокација, ортопедски, стоматолошки или помали хируршки интервенции.

Деца:
Лекот **Diklofen®/Диклофен®** не се препорачува за употреба кај деца.

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. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).

Лекот е наменет само за орална примена
Возрасни:

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА *СКОПЈЕ*

Вообичаена доза е 1 таблета дневно. Таблетата да се проголта цела, со доволно количина на течност, најдобро во текот на обракот.
Препорачана максимална дневна доза на диклофенак е 150 мг.

Повозрасни лица:
Иако фармакокинетиката на диклофенак не е клинички значајно изменета кај повозрасните лица, нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) треба претпазливо да се применуваат кај оваа група на пациенти, бидејќи се подложни на појава на несакани реакции. Посебно се препорачува користење на најмали ефективни дози кај изнемоштените постари лица и кај лицата со помала телесна тежина (видете дел 4.4), и нивно следење, поради можноста за појава на гастроинтестинално крварење за време на терапијата со НСАИЛ.

Лица со оштетување на функцијата на бубрезите:
Diklofen®/Диклофен® е контраиндициран кај лицата со сериозни оштетувања на функцијата на бубрезите (видете дел 4.3). Не се спроведени специфични студии кај пациенти со пореметувања на бубрежната функција, и поради тоа нема можност да се дадат адекватни препораки за дозирање кај овие пациенти. Потребна е претпазливост при примената на диклофенак кај пациентите со благо до умерено оштетување на функцијата на бубрегот. (видете делови 4.3 и 4.4)..

Лица со оштетување на функцијата на црниот дроб:
Diklofen®/Диклофен® е контраиндициран кај лицата со сериозни оштетувања на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.3). Не се спроведени специфични студии кај пациенти со пореметувања на функцијата на црниот дроб, и поради тоа нема можност да се дадат адекватни препораки за дозирање кај овие пациенти. Потребна е претпазливост при примената на диклофенак кај пациентите со благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб. (видете делови 4.3 и 4.4)..

Деца:
Лекот **Diklofen®/Диклофен®** не се препорачува за употреба кај деца.

4.3. Контраиндикации
• Пречувствителност на активната супстанца или на било која помошна супстанца во составот на лекот,
• Активен гастритичен или интестинален улкус, крварење или перфорација,
• Позитивна анамнеза на гастроинтестинално крварење или перфорација по примена на НСАИЛ,
• Активен или претходен пептички улкус/крварење (две или повеќе епизоди на докажан улкус или крварење),
• Последниот триместар од бременоста (видете дел. 4.6. Употреба на лекот во периодот бременост и доење
•Хепатална инсуфициенција
•Ренална инсуфициенција

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

• Како и останатите НСАИЛ, диклофенакот е контраиндициран кај пациенти кај кои после примена на ибупрофен, ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ, дошло до појава на астма, ангиоедема, уртикарија или акутен ринитис.
• Дијагностицирана конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA II-IV), исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест.

4.4. Посебно предупредување и мерки на претпазливост при употребата на лекот

Општи предупредувања

Појавата на несакани дејства може да минимизира со користење на најниските ефективни дози во текот на најкраток временски период потребна за контрола на симптомите (видете дел 4.2. Дозирање и начин на употреба, како и гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици подолу во текстот).

Треба да се избегнува истовремена примена на **Diklofen®/Диклофен®** со системски НСАИЛ, вклучувајќи и циклооксигенеаза-2 селективни ихибитори, поради отсуство на било какви докази кои покажуваат синергистички ефект и потенцијален ризик за појава на дополнителни несакани дејства (видете дел 4.5. Интеракции со други лекови и други видови на интеракции)

Претпазливост е потребна кај повозрасните пациенти, особено кај изнемоштените пациенити и оние со помала телесна тежина кај кои се препорачува примена на најниските ефективни дози на диклофенак (видете дел 4.2. Дозирање и начин на употреба).

Во случај на употреба на диклофенак, како и кај другите НСАИЛ, може да дојде до појава на алергиски реакции како што се анафилактички/анафилактоидни реакции, и без претходна изложеност на лекот. (видете дел 4.8. Несакани дејства).

Како и останатите НСАИЛ, диклофенак може да ги маскира знаците на инфекција, како резултат на неговите фармакодинамски својства.

Гастроинтестинални ефекти:

Гастроинтестинално крварење (хематемеза, мелена), улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални , пријавени се при примена на сите НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, и може да се јават во било кое време во текот на третманот, со или без предупредувачки симптоми или претходна појава на сериозни гастроинтестинални несакани настани. Истите, може да имаат потешки последици кај повозрасните пациенти. Доколку за време на терапијата со диклофенак дојде до гастроинтестинално крварење или улцерација, треба да се прекине земањето на лекот.

Како и со другите НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, потребен е строг лекарски надзор и претпазливост при препишување на диклофенак кај пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинални пореметувања или кои имаат историја на болест која укажува на гастрична или интестинална улцерација, крварење или перфорација (видете дел 4.8 Несакани дејства).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозите на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, и кај пациенти со историја на улкус, особено ако тоа е проследено со крварење или перфорација.

Кај постарите луѓе постои зголемен ризик од несакани дејства на НСАИЛ, особено гастроинтестиналното крварење и перфорацијата кои може да бидат фатални (видете дел 4.2. Дозирање и начин на употреба).

Со цел да се намали ризикот од гастроинтестинална токсичност кај пациентите со историја на улкус, особено ако тоа е придружено од крварење или перфорација, како и кај постарите лица, терапијата треба да се започне и да се одржува со најниската можна ефективна доза на лекот.

Кај овие пациенти треба да се размисли за комбинирана терапија со протективни лекови (на пример мизопростол или инхибитори на протонска пумпа), а исто така и кај пациентите на кои им е потребна истовремена примена на ниски дози на ацетилсалицилна киселина/аспирин или други лекови кои може да го зголемат ризикот од гастроинтестинални несакани ефекти (видете дел 4.5. Интеракции со други лекови и други видови на интеракции).

Пациентите со историја на гастроинтестинална токсичност, особено повозрасните, треба да се советуваат да ги пријавуваат сите невообичаени абдоминални симптоми (посебно гастроинтестинално крварење).

Се препорачува претпазливост кај пациенти кои истовремено примаат лекови кои го зголемуваат ризикот од улцерација или крварење, како што се системските кортикостероиди, антикоагуланси (на пример. варфарин), селективни инхибитори на повторното преземање на серотонин или антитромбоцитни лекови како ацетилсалицилна киселина (видете дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција).

Се препорачува претпазливост и внимателно следење на пациентите кои страдаат од улцеративен колитис или Crohn-ова болест, бидејќи може да дојде до влошување на болеста (видете дел 4.8 Несакани дејства).

Ефекти на црниот дроб:
Кога се препишува диклофенак, се препорачува да се следи внимателно кај пациенти со пореметена функција на црниот дроб, бидејќи нивната состојба може да се влоши.
Како и при примена на други НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, може да дојде до зголемување на вредностите на еден или повеќе хептални ензими. За време на продолжен третман со диклофенак, се препорачува, како мерка за претпазливост, редовно следење на функцијата на црниот дроб.
Доколку абнормалните хептални функционални тестови перзистираат или се влошат, и доколку се јават клинички знаци или симптоми на хептално заболување или се појават други манифестации (еозинофилија, исип), потребно е веднаш да се прекине со диклофенак.

За време на примената на диклофенак може да се појави хепатитис без продромални симптоми.

Треба да се внимава кај пациенти со хепатална порфирија, бидејќи употребата на диклофенак може да предизвика напад на порфирија.

Ефекти на бубрезите:
Имајќи во предвид дека по примената на НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак може да се предизвика задржување на течности и едем, се препорачува внимателност во примената на диклофенак кај пациенти со пореметена срцева или бубрежна функција, хипертензија, постари пациенти, пациенти кои се на истовремена терапија со диуретици или препарати кои имаат значително влијае на функцијата на бубрезите и пациенти со значително намалување на волуменот на екстрацелуларната течност од било која причина, на пример. пред или по голема хируршки зафати (види дел 4.3 Контраиндикации).

Во вакви случаи при примена на диклофенак, како мерка на претпазливост, се советува следење на бубрежната функција. Пореметувањето на бубрежната функција вообичаено е реверзибилно по прекинување на употребата на диклофенак.

Ефекти на кожата:
Сериозни кожни реакции, некои од нив и фатални, како што е ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnoson-ов синдром и токсична епидермална некролиза се пријавени многу ретко во комбинација со НСАИЛ,вклучително и **Diklofen®/Диклофен®** (видете дел 4.8.Несакани дејства). Најголем ризик се јавува на почетокот на терапијата (најголема зачестеност е за време на првиот месец од терапијата). Доколку дојде до појава на исипи, мукозна лезија или други знаци на пречувствителност, терапијата со диклофенак треба веднаш да се прекине.

Системски еритематозен лупус и мешани болести на сврзното ткиво:
Кај пациентите со системски еритематозен лупус (СЛЕ) и мешани болести на сврзното ткиво, постои зголемен ризик од асептичен менингитис. (видете дел 4.8.Несакани дејства).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти:
Кај пациентите кои имаат значајни фактори на ризик за настанување на кардиоваскуларни болести (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), терапијата со диклофенак треба да се препише само со внимателна проценка. Со оглед на тоа кардиоваскуларниот ризик се зголемува со зголемување на дозата и времетраењето на употребата, диклофенак треба да се користи со најниската ефективна доза во најкраток временски период потребен за контрола на симптомите. Потребата за симптоматска терапија на пациентот, како и одговорот на терапијата треба периодично да се реевалуира.

Потребен е соодветен мониторинг и лекарски совети за пациентите кои имаат историја со хипертензија и / или блага до умерена конгестивна срцева слабост, задржување на течности и едеми поврзани со примената на НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на диклофенак, особено во високи дози (150 mg на ден) и во случај на долготраен третман, е поврзана со зголемен ризик од артериска тромбоза (како што се миокарден инфаркт или мозочен удар). Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост, дијагностицирана исхемична срцева болест, периферна артериска болест и / или цереброваскуларна болест, може да земаат диклофенак само по внимателно разгледување.

Хематолошки ефекти
Кај долготрајна употреба на диклофенак, како и кај други НСАИЛ, се препорачува редовно следење на крвната слика. Диклофенак може реверзибилно да ја инхибира тромбоцитната агрегација (види антикоагуланси во дел 4.5. Интеракции со други лекови и други видови на интеракции). Се препорачува внимателно да се следат пациентите со пореметена хемостаза, дијатеза или хематолошки пореметувања.

Постоечка астма
Кај пациентите 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), потребно е особено внимание поради честа појава на несакани дејства на НСАИЛ, како што е егзацербација на астма (т.н. астма покрај интолеранција на аналгетици /аналгетичка астма), Quincke-ов едем или уртикарија се почести отколку кај други пациенти. Претпазливост е потребна и кај пациенти кои се алергични на други лекови, (промена на кожа, пруритис или уртикарија).

Како и другите лекови кои ја инхибираат активноста на простагландин синтетаза, диклофенак натриум и другите НСАИЛ може да предизвикаат бронхоспазам ако се применуваат кај пациенти кои се болни или имаат историја на бронхијална астма.

Фертилитет кај жените
Примената на диклофенак може да влијае на женскиот фертилитет и не се препорачува неговата примена кај жени што се обидуваат да забременат. Кај жените кои имаат потешкотии со зачнувањето или кои подлежат на испитувања за неплодност, треба да прекинат со примената на диклофенак (4.6. Употреба на лекот во периодот на бременост и доење).

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции
Следниве интеракции се однесуваат на таблети со продолжено ослободување и/или други фармацевтски форми на диклофенак.

Литиум: при истовремена примена, диклофенак може да влијае на зголемување на концентрацијата на литиум во плазмата. Препорачливо е да се следат серумските нивоа на литиумот.
Дигоксин: при истовремена примена, диклофенак може да влијае на зголемување на концентрацијата на дигоксин во плазма. Препорачливо е да се следи нивото на дигоксин во серумот.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Диуретици и антихипертензивни лекови: при истовремена примена, диклофенак и другите НСАИЛ може да се намали антихипертензивниот ефект на диуретиците и антихипертензивните лекови (на пример, бета-блокатори, АКЕ инхибитори) преку инхибиција на простагландин кој поседува вазодилататорно дејство.
Затоа, комбинацијата треба да се применува со претпазливост и периодично да се следи крвниот притисок, особено кај повозрасните пациенти. Пациентите треба редовно да се хидрираат и да се земе во предвид периодично следење на реналната функција на почеток на терапија и периодично после тоа, особено со диуретици и АКЕ инхибитор, како резултат на зголемен ризик од нефротоксичнот.
Лекови кои предизвикуваат хипергликемија: истовремената терапија со лекови како што се диуретиците кои штедат калиум, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да доведе до зголемување на нивото на калиумот во серумот, и поради тоа се препорачува често контролирање на серумското ниво. (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).
Антикоалуланси и инхибитори за агрегација на тромбоцити: се препорачува да се внимава при истовремена употреба, поради зголемен ризик од крварење. (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот). Иако клиничките истражувања не покажале дека диклофенак влијае на активноста на антикоагулансните лекови, пријавени се изолирани случаи каде имало зголемен ризик од хеморагија за време на нивната истовремена примена. (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот). Поради ова, кај овие пациенти се советува постојан надзор, со цел да се отстрани секое сомневање за евентуална потреба за менување на дозата на антикоагулансите. Како и кај другите НСАИЛ, диклофенакот во големи дози може реверзибилно да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите.
Други НСАИЛ, вклучувајќи и циклооксигенеаза-2 селективни инхибитори и кортикостероиди: истовремената примена на диклофенак и на други НСАИЛ или кортикостероиди може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крварење или улцерација. Потребно е да се избегнува истовремена примена на два или повеќе НСАИЛ (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).
Селективни инхибитори на преземање серотонин (ССРИ): истовремената употреба на SSRI може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крварење. (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).
Антидијабетици: клиничките студии покажале дека диклофенак може да се применува истовремено со орални антидијабетици без да влијае на нивната клиничка ефикасност. Меѓутоа, пријавени се и изолирани случаи на хипогликемија и хипергликемија кај истовремена примена на орални антидидијабетици и диклофенак, каде било потребно да се коригира дозата на оралните антидидијабетици. Затоа, како мерка на претпазливост се препорачува следење на гликемијата во крвта за време на истовремената употреба на овие лекови.
Метотрексат: диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексатот, што доведува до зголемување на нивото на метотрексат во плазмата.Се препорачува претпазливост кога НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, се употребуваат за помалку од 24 часа пред почетокот на третманот со метотрексат, бидејќи може да се зголеми концентрацијата на метотрексатот во крвта, а исто така може да се зголеми и

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

токсичноста на оваа супстанца. Забележани се случаи на сериозна токсичност кога метотрексат и НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, се даваат на растојание до 24 часа. Оваа интеракција е последица на акумулацијата на метотрексатот, како резултат на оштетување на реналната екскреција во присуство на НСАИЛ.
Циклоспорин: како и другите НСАИЛ, диклофенакот може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспоринот поради ефектот врз реналните простагландини. Поради тоа, се препорачува примена на помали дози на диклофенак кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин.
Такролимус: Постои зголемен ризик од нефротоксичност кога НСАИЛ се даваат истовремено со такролимус. Ова може да биде предизвикано од антипростагландинскиот ефект на НСАИЛ и инхиботорот калцинеурин во бубрезите.
Хинолонски антибактериски лекови: Пријавени се случаи на конвулзии за кои се претпоставува дека се резултат на интеракцијата помеѓу НСАИЛ и хинолонските антибиотици. Конвулзии може да се јават кај пациенти со или без претходни епилептички напади или конвулзии. Затоа, се препорачува внимателност при употреба на хинолонски антибиотици кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ.
Фенитоин: при истовремено користење на фенитоин со диклофенак, се препорачува следење на концентрациите на фенитоинот во плазмата, поради очекуваното зголемување на изложеноста на фенитоин..
Холестипол и холестирамин: Овие лекови може да ја одложат или намалат ресорпцијата на диклофенакот. Поради тоа, се препорачува да се земе диклофенак најмалку еден час пред или 4 - 6 часа после администрацијата на холестипол / холестирамин.
Срцеви гликозиди: истовремената употреба на срцеви гликозиди и НСАИЛ може да доведе до влошување на срцевата инсуфициенција, да ја намали гломеруларната филтрација и да ја зголеми концентрацијата на гликозидите во плазмата.
Мифепристон: НСАИЛ не треба да се применуваат за време од 8-12 дена по примање на мифеприсотон, бидејќи може да го ослабат неговото дејство.
Потентни инхибитори CYP2C9: Потребна е претпазливост при препишување на диклофенак со истовремена употреба на јаки инхибитори CYP2C9 (како што е вориконазол), бидејќи истовремената примена може да предизвика значително зголемување на концентрацијата во плазмата и биорасположивоста на диклофенакот по инхибицијата на метаболизмот на диклофенакот.

4.6 Употреба во периодот на бременост и доење
Бременост
Инхибицијата на простагландин синтезата може негативно да влијае на бременоста и/или на ембрио феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од пометнување и/или кардијална малформација и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландин во раната бременост. Апсолутен ризикот од појава на кардиоваскуларна малформација е зголемен за 1%, до приближно 1,5% .Се смета дека ризикот расте со зголемување на дозата и должината на траење на терапијата. Кај животни, администрација на простагландин синтетаза инхибитори доведува до зголемен ризик од губење на плодот пред и по имплантација и ембрио-фетална смртност. Зголемената инциденца од одредени малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни, се забележани кај животни третирани со простагландин синтетаза инхибитори за време на органогенезата. Доколку диклофенакот се применува кај жени кои се обидуваат да

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

забременат или за време на првото тримесечје од бременоста, треба да се применува најмалата ефективна доза и времетраењето на терапијата да се сведе на минимум.

За време на третото тримесечје од бременоста, сите простагландин синтеза инхибитори може да го изложат фетусот на:

• кардиоваскуларна токсичност (со предвремено затворање на *ductus arteriosus* и пулмонална хипертензија);

• ренална дисфункција, што може да предизвика ренално оштетување со олиго хидроамниоза.

На крајот од бременоста кај мајката и плодот, може да доведат до:

• продолжено време на крварење, анти-агрегационен ефект кој може да се јави и при многу мали дози;

• инхибиција на утерини контракции што доведуваат до одложено или пролонгирано породување. Поради тоа примената на диклофенак е контраиндицирана во третото тримесечје од бременоста.

Лактација

Како и другите НСАИЛ, диклофенакот во мали количини се излачува во мајчиното млеко. Со цел да се избегне појавата на несакани дејства кај новороденото не се препорачува употреба на диклофенак кај жени кои дојат. (Видете дел 5.2 фармакокинетички податоци.)

Фертилитет/ Плодност

Како и другие НСАИЛ, диклофенакот може негативно да влијае на женската плодност и не се препорачува за употреба кај жени кои планираат бременост. За жените кои имаат потешкотии да забременат или се подложени на испитувања за неполодност, треба да се размисли да се прекине со употреба на диклофенак. (Видете дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).

4.7 Влијанието на психофизичките способности при управувањето со моторно возило и ракувањето со машини

Доколку за време на третманот со диклофенак се појават пречки во видот, вртоглавица, сонливост, пореметување на централниот нервен систем, поспаност или замор не се препорачува управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се класифицирани спрема степенот на појава на следниов начин: многу чести (> 1/10), чести (≥1/100, <1/10), повремени (≥1/1000, <1/100), ретки (≥1/10000, <1/1000), многу ретки (<1/10000), и несакани дејства со непозната фреквенција. (степенот на појавување не може да се процени од достапните податоци).

Следните несакани дејства се забележани за време на краткотрајна или долготрајна употреба на лекот.

Табела 1

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Многу ретко	Тромбцтоипенија, леукопенија, анемија (вклучувајќи и хемолитичка и апластична анемија), агранулоцитоза
Имунолошки пореметувања	
Ретко Многу ретко	Хиперсензитивност, анафилактички и анафилактоидни реакции (вклучувајќи хипотензија и шок) Ангионеуротски едем (вклучувајќи едем на лицето)
Психијатриски пореметувања	
Многу ретко	Дезориентација,депресија,несоница,кошмари, раздразливост, психотични реакции
Пореметувања на нервниот систем	
Често Ретко Многу ретко Со непознатаа фреквенција	Главоболка,вртоглавица Поспаност, умор Парестезија, пореметувања во памтењето, конвулзија, анксиозност,тремор, асептичен менингитис, пореметувања на вкусот, цереброваскуларно пореметувања. Конфузија, халуцинации, нарушување на сензацијата, слабост
Пореметувања кај очите	
Многу ретко Со непознатаа фреквенција	Визуелни пореметувања, заматен вид, диплопија Оптички невритис
Пореметувања кај ушите и центарот за рамнотежа	
Често Многу ретко	Вртоглавица Тинитус, оштетување на слухот
Кардиолошки пореметувања	
Повремено*	Палпитации, болка во градите, срцева слабост, миокарден инфаркт
Васкуларни пореметувања	
Многу ретко	Хипертензија, хипотензија, васкулитис
Респираторни,торакални и медијастинални пореметувања	
Ретко Многу ретко	Астма (вклучувајќи диспнеја) Пневмонитис
Гастроинтестинални пореметувања	

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА *СКОПЈЕ*

Често	Гадење, повраќање, дијареа, диспепсија, абдоминална болка, флатуленција, анорексија
Ретко	Гастритис, гастроинтестинално крварење, хематемеза, дијареа хеморагична, мелена, гастроинтестинален улкус со или без крварење или перфорација (понекогаш и фатални, особено кај постарите лица)
Многу ретко	Колитис (вклучувајќи хеморагичен колитис и влошување на улцеративен колитис или Кронова болест), запек, стоматитис (вклучувајќи улцеративен стоматитис), глоситис, езофагеален пореметувања, цревни структура, панкреатитис
Со непозната фреквенција	Исхемичен колитис
Хепатобилијарни пореметувања	
Често	Зголемени трансаминази
Ретко	Хепатитис, жолтица, хепатална дисфункција
Многу ретко	Фулминантен хепатитис, некроза на црниот дроб, хепатална инсуфициенција
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво	
Често	Осип
Ретко	Уртикарија
Многу ретко	Булозни ерупции, егзема, црвенило, erythema multiforme, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), ексфолијативен дерматитис, губење на косата, фотосензитивни реакции, пурпура, алергиски пурпура, пруритус
Пореметувања на бубрезите и уринарниот систем	
Многу ретко	Акутна бубрежна инсуфициенција, хематурија, протеинурија, нефротски синдром, интерстицијален нефритис, бубрежна папиларна некроза
Општи пореметувања и состојба на местото на апликација	
Ретко	Едем
Пореметувања кај репродуктивниот систем и градите	
Многу ретко	Импотенција

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
СКОПЈЕ

*Фреквенцијата ги одразува податоците од долготрајното лекување со висока доза (150 mg/ден)
Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци покажуваат дека употребата на диклофенак, особено во високи дози (150 mg на ден) и во подолги временски периоди, го зголемува ризикот од појава на артериски тромбози (на пример миокарден инфаркт или мозочен удар). (4.3. Контраиндикации и 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот).

Пријавување на суспектни несакани реакции
Пријавувањето на суспектните несакани реакции по авторизација на лекот е моногу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик за лекот. Здравствените работници се бара да ја пријават било која суспектна несакана реакција. 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 за предозирање со диклофенак. Симптомите на предозирање вклучуваат главоболка, гадење, повраќање, епигастрична болка, гастроинтестинално крварење, дијареа, вртоглавица, дезориентација, ексцитација, кома, поспаност, тинитус, несвестица или конвулзии. Во случај на сигнификантно предозирање може да дојде до акутна ренална инсуфициенција и оштетување на црниот дроб.

Терапевтски мерки
Третманот на акутно предозирање со НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак, се состои претежно од супортивна и симптоматска терапија. Супортивна и симптоматска терапија треба да се прмени и во случај на настанување на компликации како што се хипотензија, ренална инсуфициенција, конвулзии, гастроинтестинални пореметувања и респираторна депресија.

Специјалните мерки како што е форсираната диуреза, дијализата или хемоперфузијата веројатно нема да помогнат многу при елиминацијата на НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенакот, поради нивното силно врзување за плазма протеините и екстензивниот метаболизам.

Примената на активен јаглен може да се разгледа по внесување на потенцијално токсична доза на лекот, а гастрична деконтаминација (повраќање, гастрична лаважа) по внесена потенцијална смртоносна доза на лекот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА *СКОПЈЕ*

Фармакотерапевтска група : Нестероидни анти инфламаторни лекови и антиревматски лекови (НСАИЛ)
Деривати на оцетна киселина и сродни супстанци
АТС код: M01AB05
Механизам на дејство:
Диклофенак е нестероиден лек со изразено аналгетско/анти инфламаторно дејство.
Инхибитор е на простагландин синтетаза (цикло-оксигеназа).
Диклофенак *ин витро* не ја супримира биосинтезата на протеогликанот во 'рскавицата при концентрации еднакви на оние кои се постигнуваат кај луѓето.

5.2. Фармакокинетички податоци
Ресорпција
Еднаква количина на активна супстанција се ослободува и ресорбира од таблета со продолжено ослободување и од гастрорезистентните таблети. Средна вредност на максимална концентрација на диклофенак во плазмата се постигнува после 4 часа, 0,508 ±0,185 μg /ml (0,5 μg /ml =1,6 μg /ml). Формулацијата на лекот е таблета со продолжено ослободување и концентрацијата на диклофенак во плазмата од 13ng/ml (40μmol/l) може да се забележи 24 часа после примената. Храната не влијае на ресорпцијата на лекот.

Биорасположливост
Системска расположливост на диклофенак од оваа формулација изнесува приближно 82% расположливост која се постигнува со примена на исти дози на гастрорезистентен облик(веројатно поради дејството на ослободената активна супстанција, која зависи од метаболизам на прв премин). Како резултат на бавно испуштање на активната супстанција,максималната концентрација во плазмата е пониска отколку при примена на гастрорезистентните таблети. Фармакокинетиката не се менува после примена на повторени дози. Не доаѓа до акумулација, во колку се почитува препорачаниот интервал на дозирање. После примена на лекот еднаш дневно, најниското ниво на диклофенак во плазмата е околу 22ng/ml (70 nmol/l).
Дистрибуција
Диклофенак се врзува 99,7% за плазма протеинот, во најголем дел за албумиините (99,4%).
Диклофенакот продира во синовијалната течност каде се постигнуваат максимални концентрации по 2-4 часа од постигнатите максимални концентрации во плазмата.
Полувремето на елиминација од синовојалната течност изнесува 3-6 часа. Два часа по постигнување на максималните концентрации во плазмата, концентрацијата на активната супстанца е повисока во синовијалната течност отколку во плазмата, и останува повеќе од 12 часа.
Диклофенакот е детектиран во мали количини (100 ng/mL) во мајчиното млеко.
Проценетата количина која ја внесува новороденчето со конзумирање на мајчиното млеко е еквивалентно на доза од 0,03 mg/kg на ден. (Видете дел 4.6. Употреба на лекот во периодот на бременост и доење).
Метаболизам
Биотрансформацијата на диклофенак се одвива во помалиот дел на глукуронидација на интактната молекула, а во најголем дел со хидроскилации и метоксилации, што резултира во неколку фенолни метаболити, од кои повеќето се конвертираат во глукуронид

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

конјугати. Два фенолни метаболити се биолошки активни, но во многу помала мера отколку диклофенак.

Елиминација

Вкупниот системски клиренс на диклофенакот во плазмата изнесува 263 ± 56 ml/min (средна вредност ± СД).

Терминалното полувреме на елиминација од плазмата изнесува 1-2 часа. Четири метаболити, вклучувајќи и два активни, исто така имаат кратко полувреме на елиминација од плазмата кое изнесува 1-3 часа. Околу 60% од применета доза се излачува во урината во форма на глукуронски конјугати на интактниот молекул и метаболит, од кои повеќето, исто така, се конвертираат во глукуронски конјугати. Помалку од 1% се излачува во непроменет облик. Преостанатиот дел од дозата се излачува во форма на метаболити преку жолчката и фецесот.

Посебни групи на пациенти

Повозрасни лица: не се забележани значителни разлики во ресорпцијата, метаболизмот или излачувањето, освен што кај 5 повозрасни пациенти, по интравенска инфузија во времетраење од 15 минути, забележано е зголемување на концентрацијата во плазмата за 50% во однос на очекуваните вредности кај млади здрави лица.

Пациенти со оштетена функција на бубрегот: кај пациентите со оштетена функција на бубрегот не доаѓа до акумулација на диклофенакот при примање на една доза, доколу дозата се прима по вообичаениот режим на дозирање. Кај клиренс креатининот <10 ml/min, рамнотежата на концентрацијата на хидрокси метаболитите во плазмата се околу 4 пати поголеми отколку кај здравите лица, но тие во потполност се излачуваат преку жолчката.

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб: кај пациентите со хроничен хепатит или не-компензирана цироза на црниот дроб, кинетиката и метаболизмот на диклофенакот се слични како кај пациентите без оштетување на црниот дроб.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Нема податоци.

6.ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Хипромелоза(K-100M),Хипромелоза(K- 4M),Сахароза, Талк, Магнезиум стеарат,Хипромелоза Е-5, Глицерол, Титан диоксид (E171) CI77891,Железо III оксид, црвен(E72) CI77491

6.2. Инкопатибилност

Не е применлива.

6.3. Рок на употреба

5 години

Лекот не смее да се користи по истекот на рокот означен на пакувањето.

6.4. Посебни мерки на претпазливост при чувањето
Се чува на температура до 25°C во оригиналното пакување поради заштита од светлина и влага.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа
2 блистера од ALU/PVC лента и тврда PVC лента со по 10 таблети со продолжено ослободување.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при одложување на материјалите кои треба да се фрлат после употребата на лекот
Неупотребениот лек се уништува во склад со важечките прописи.

7.НОСИТЕЛ НА ДОЗВОЛАТА
Галеника а.д Претставништво Скопје, Бул.Кочо Рацин 14 ,1000 Скопје, Р.Македонија

8.БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

9.ДАТУМ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември 2017 година