

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Naklofen - Наклофен гастрорезистентни таблети 50 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 50 mg диклофенак натриум.

Екципиенси со познато дејство:

- лактоза: 38 mg/таблета

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.

Гастрорезистентните таблети се округли, благо биконвексни, мазни, кафено-жолти по боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Заболувања при кои е потребно анти-инфламаторно и/или аналгетско дејство:

- инфламаторни ревматски заболувања: ревматоиден артритис, спондилоартрити, хроничен идиопатски јувенилен артритис, други артритиди,
- дегенеративен ревматизам на зглобовите и рбетот: артроза, спондилоза,
- артритиди предизвикани од таложeње на кристали во зглобовите: гихт и псевдогихт,
- екстра-артикуларен ревматизам: периартритис, бурзитис, миозитис, тендинитис, синовитис,
- други инфламаторни и болни состојби на мускулно-скелетниот систем.

Наклофенот се употребува како аналгетик и при повреди на меките ткива, по породување доколку мајката не дои, при примарна и секундарна дисменореа, различни дентални процедури, по операција, при ренални и билијарни колики.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Наклофен гастрорезистентни таблети 1 таблета = 50 mg	Дневна доза	
	Почетна терапија	Терапија на одржување
Возрасни	2 до 3 x 1 таблета	2 x 1 таблета

Терапијата може да се состои од земање на само една форма од лекот или комбинација, но мора да се има во предвид вкупната дневна доза од 150 mg.

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Несаканите дејства можат да се сведат на минимум со употреба на најниската ефикасна доза за најкраток временски период кој е потребен за контрола (ублажување) на симптомите (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Кај адолесценти над 14 годишна возраст, доволна е дневна доза од 50 mg до 100 mg диклофенак натриум (1 таблета еднаш до два пати дневно).

Пациенти со ренална инсуфициенција

Потребна е претпазливост при администрација на лекот кај пациенти со ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со хепатални нарушувања

Потребна е претпазливост при администрација на лекот кај пациенти со хепатална дисфункција (погледнете во точка 4.4).

Постари лица

Се препорачува употреба на диклофенак натриум во најниските ефикасни дози (погледнете во точка 4.4).

Начин на администрација

Таблетите треба да се голтаат цели со малку течност, за време или веднаш по оброкот.

4.3 Контраиндикации

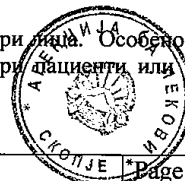
- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екипиенсите наведени во точка 6.1.
- Како и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), диклофенакот е контраиндициран кај пациенти кај кои хиперсензитивноста на салицилати и други НСАИЛ се манифестира како бронхијална астма, уртикарија и ринитис.
- Тешка хепатална или ренална слабост (погледнете во точка 4.4).
- Деца до 14 годишна возраст.
- Последното тромбесечје од бременоста (погледнете во точка 4.6).
- Активен гастрит или нистестипален улкус, крварење или перфорација.
- Историја на гастроинтестинално крварење или перфорација поврзани со претходна терапија со НСАИЛ.
- Активен улкус или историја на рекурентен пептичен улкус/хеморагија (две или повеќе одвоени епизоди на докажана улцерација или крварење).
- Дијагностицирана конгестивна срцева слабост (NYHA II–IV), исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општи

Несаканите дејства можат да се минимизираат со употреба на најниската ефикасна доза за најкраток временски период кој е неопходен за контрола (ублажување) на симптомите (погледнете во точка 4.2 и подолу во гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици).

Се препорачува претпазливост на општата здравствена состојба кај постари лица. Особено се препорачува употреба на најниската ефикасна доза кај ослабнати постари пациенти или кај оние со мала телесна тежина.



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Како и со другите НСАИЛ, алергиски реакции, вклучувајќи и анафилактични/анафилактични реакции, можат да се појават во ретки случаи и при употреба на диклофенак без претходна изложеност на лекот.

При инфективни заболувања, треба да се имаат во предвид анти-инфламаторните и антипиретските дејства на диклофенак натриум затоа што тие може да ги прикријат симптомите на овие заболувања.

Треба да се избегнува употреба на Наклофен заедно со други НСАИЛ, вклучувајќи ги и селективните циклооксигеназа-2 инхибитори, поради отсуството на докази за постоење на синергистички бенефит и можноста за адитивни несакани дејства.

Гастроинтестинални дејства

ГИ крварење, улцерација или перфорација, кои можат да имаат и фатален исход, беа забележани при употреба на сите НСАИЛ во било кое време од терапијата, со или без предупредувачки симптоми или претходна историја на сериозни ГИ настани. Вообичаено, тие имаат посериозни последици кај постарите лица. Во случај на ГИ крварење или улцерација кај пациентите кои земаат диклофенак, лекот треба да се повлече од терапија.

Како што е случај со сите НСАИЛ, се препорачува внимателен медицински надзор и особена претпазливост при препишување на диклофенак кај пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинални заболувања или со историја која укажува на гастрична или интестинална улцерација, крварење или перфорација (погледнете во точка 4.8).

Ризикот за ГИ крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозите на НСАИЛ, кај пациентите со историја на улкус, особено ако бил комплициран со хеморагија или перфорација (погледнете во точка 4.3) и кај постари лица. Кај постарите, честотата на несакани дејства од НСАИЛ е поголема, особено ГИ крварење и перфорација кои може да имаат и смртен исход.

За да се намали ризикот за ГИ токсичност кај пациентите со историја на улкус, особено при компликација со хеморагија или перфорација и кај постарите пациенти, терапијата треба да се започне и одржува со најниската ефикасна доза.

Кај овие пациенти и кај пациентите на истовремена терапија со ниска доза на аспирин или други лекови кои може да го зголемат гастроинтестиналниот ризик, се препорачува комбинирана терапија со заштитни препарати како мисопростол или инхибитори на протонска пумпа (погледнете подолу и во точка 4.5).

Пациентите со историја на ГИ токсичност, особено кога се постари, треба да ги пријават невообичаените абдоминални симптоми (особено ГИ крварење), особено на почетокот на терапијата. Треба да им се препорача претпазливост на пациентите кои истовремено земаат лекови кои може да го зголемат ризикот за улцерација или крварење, како што се системските кортикостероиди, антикоагуланси (варфарин), селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин или антитромботици (како аспирин) – погледнете во точка 4.5).

Потребен е внимателен медицински надзор и претпазливост кај пациентите со историја на гастроинтестинални заболувања (улцеративен колитис, Кронава болест) затоа што може да дојде до влошување на нивната состојба (погледнете во точка 4.8).

Хепатални дејства

Потребен е внимателен медицински надзор кога диклофенакот се препишува кај пациенти со нарушена хепатална функција затоа што може да настане влошување на нивната состојба.



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Како што е случај и со другите НСАИЛ, при употреба на диклофенак може да се зголемат вредностите на еден или повеќе хепатални ензими. Како мерка на претпазливост, при долго-трајна терапија со диклофенак, се препорачува редовно следење на хепаталната функција. Доколку абнормалните резултати на тестовите за хепаталната функција опстојуваат или се влошуваат, ако се развијат клинички знаци или симптоми на хепатална болест или ако се појават други манифестации (како еозинофилија, исип), терапијата со диклофенак треба да се прекине. При употреба на диклофенак може да се појави хепатитис без продромални симптоми. Потребна е претпазливост при употреба на диклофенак кај пациенти со хепатална порфирија затоа што може да предизвика напад.

Ренални дејства

Беше забележана ретенција на течност и едеми поврзани со терапијата со НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенакот, затоа особено е потребна претпазливост кај пациенти со нарушена срцева или бубрежна функција, историја на хипертензија, кај постари пациенти, пациенти кои земаат истовремена терапија со диуретици или лекови кои значајно ја намалуваат бубрежната функција и кај оние со големо намалување на екстрацелуларниот волумен од било која причина, на пример пред или по операција (погледнете во точка 4.3). Како мерка на претпазливост при употреба на диклофенак во такви случаи, се препорачува следење на бубрежната функција. По прекин на терапијата, вообичаено доаѓа до повторно враќање на состојбата како пред терапија.

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни дејства

Кај пациентите со историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева слабост потребно е соодветно следење и советување затоа што беше забележана задршка на течности и едеми поврзани со терапијата со неселективни НСАИЛ.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат на тоа дека употребата на диклофенак (особено во високи дози (150 mg дневно) и при долготрајна терапија) може да биде поврзана со благо зголемен ризик за артериски тромботични настани (на пример, миокарден инфаркт или мозочен удар).

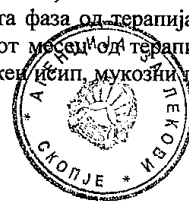
Пациентите со сигнификантни ризик фактори за кардиоваскуларни настани (како хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушачи), треба да бидат третираны со диклофенак само по внимателна проценка.

Кардиоваскуларните ризици на диклофенак можат да се зголемат со зголемување на дозата и времетраењето на терапијата, затоа се препорачува употреба на најниската ефикасна дневна доза за најкраток можен период. Периодично, треба да се преиспитува потребата на пациентот за симптоматско ублажување и одговорот на терапијата.

Дејства на кожата и поткожното ткиво

Многу ретко, поврзано со употребата на НСАИЛ, беа забележани тешки реакции на кожата, некои од нив и со фатален исход, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза (погледнете во точка 4.8). Се смета дека пациентите имаат најголем ризик за појава на вакви реакции во раната фаза од терапијата, а почеток на реакцијата кај повеќето случаи настана во текот на првиот месец од терапијата. Потребен е прекин на терапијата со Наклофен при првата појава на кожен исип, мукозни лезии или било кој знак на хиперсензитивност.

Хематолошки дејства



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Употреба на Наклофен се препорачува само за краткотрајна терапија. При долготрајна терапија со диклофенак, како што е случај и со другите НСАИЛ, потребно е следење на бројот на крвни клетки.

Како што е случај и со другите НСАИЛ, диклофенакот може привремено да ја инхибира агрегацијата на тромбоцити. Се препорачува внимателно следење на пациентите со неправилности на хемостазата.

Претходно постоечка астма

Кај пациентите со астма, сезонски алергиски ринитис, отекување на назалната мукоза (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 се влошувања на астмата (т.н. интолеранција на аналгетици или астма асоцирана со употреба на аналгетици), Quincke-ов едем или уртикарија, се почести отколку кај други пациенти. Според тоа, се препорачува посебна претпазливост кај овие пациенти (подготвеност за итност). Ова важи и за пациентите кои се алергични на други супстанции, на пример со кожни реакции, пруритус или уртикарија.

Наклофен сорджи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

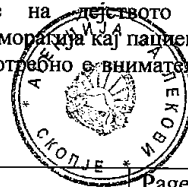
Литиум: При истовремена употреба, диклофенак може да ги зголеми концентрациите на литиум во плазмата. Се препорачува следење на нивото на литиум во серумот.

Дигоксин: При истовремена употреба, диклофенакот може да ги зголеми концентрациите на дигоксин во плазмата. Се препорачува следење на нивото на дигоксин во серумот.

Диуретици и антихипертензивни: Како што е случај и со другите НСАИЛ, истовремената употреба на диклофенак со диуретици или антихипертензивни (бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим) може да предизвика намалување на нивното антихипертензивно дејство. Според тоа, потребна е претпазливост при администрација на оваа комбинација и периодично следење на крвниот притисок кај пациентите, особено кај постарите. По започнувањето на истовремената терапија и потоа периодично, пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и потребно е следење на бубрежната функција, особено за диуретиците и АКЕ инхибиторите поради зголемениот ризик за нефротоксичност. Истовремената терапија со лекови кои го штедат калиумот може да биде поврзана со зголемено ниво на калиум во серумот кој поради тоа треба често да се следи (погледнете во 4.4).

Други НСАИЛ и кортикостероиди: Истовремената администрација на диклофенак и други НСАИЛ или кортикостероиди може да го зголеми ризикот за гастроинтестинални несакани дејства (погледнете во точка 4.4).

Антикоагуланси и антитромботици: Се препорачува претпазливост затоа што истовремената администрација може да го зголеми ризикот за крварење (погледнете во точка 4.4). Иако клиничките испитувања не покажаа дека диклофенакот влијае на дејството на антикоагулансите, постојат поединечни извештаи за зголемен ризик за хеморагија кај пациенти кои истовремено примале диклофенак и антикоагуланси. Според тоа, потребно е внимателно следење на овие пациенти.



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI): Администрација-та на системски НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, заедно со SSRI може да го зголеми ризикот за гастроинтестинално крварење (погледнете во точка 4.4).

Антидијабетици: Клиничките студии покажаа дека диклофенакот може да се даде заедно со перорални антидијабетици без да има влијание на нивното клиничко дејство. Сепак, постојат поединечни извештаи и за хипогликемични и за хипергликемични дејства за кои се потребни промени во дозирањето на антидијабетиците за време на терапијата со диклофенак. Поради ова, како мерка на претпазливост се препорачува следење на нивото на глукоза во крвта при истовремената терапија.

Метотрексат: Диклофенакот може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат и на тој начин да го зголеми нивото на метотрексат. Се препорачува претпазливост кога НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенакот, се администрираат помалку од 24 часа пред или по терапијата со метотрексат затоа што концентрацијата на метотрексат во крвта може да се зголеми, а со тоа да се зголеми и токсичноста на оваа супстанција.

Циклоспорин: Диклофенакот, како и другите НСАИЛ, може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспорините поради дејството врз реналните простагландини. Затоа, треба да се дава во дози пониски од оние кои би се употребувале кај пациенти кои не примаат циклоспорини.

Кинолонски антибиотици: Постојат поединечни извештаи за конвулзии кои може да се резултат на истовремената употреба на кинолони и НСАИЛ.

Фенитоин: При истовремена употреба на фенитоин и диклофенак, се препорачува следење на концентрацијата на фенитоин во серумот поради очекуваното зголемување на изложеноста на фенитоин.

Колестипол и холестирамин: Овие лекови можат да предизвикаат одложена или намалена апсорпцијата на диклофенак. Според тоа, се препорачува диклофенак да се дава најмалку 1 час пред или 4 до 6 часа по администрацијата на колестипол/холестирамин.

Силни CYP2C9 инхибитори: Се препорачува претпазливост при истовременото препишување на диклофенак со силни CYP2C9 инхибитори (како што се сулфинпиразон и вориконазол) што може да резултира со значајно зголемување на максималната концентрација во плазмата и на изложеноста на диклофенак поради инхибиција на метаболизмот на диклофенак.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Инхибицијата на синтезата на простагландини може негативно да влијае врз бременоста и/или ембриофеталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик за спонтан абортус, срцева малформација и гастрошиза по употреба на инхибитор на синтезата на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик за кардиоваскуларна малформација беше зголемен од помалку од 1% до приближно 1,5%.

Се смета дека ризикот се зголемува со дозата и времетраењето на терапијата. Кај животните, беше утврдено дека администрацијата на инхибитор на синтезата на простагландини резултира со зголемена пре-имплантациска и пост-имплантациска загуба и ембриофетална леталност.

Дополнително на тоа, зголемени инциденци за различни малформации, вклучувајќи и кардио-васкуларни, беа забележани кај животни на кои им беше даван инхибитор на синтезата на простагландини во периодот на органогенеза. Не се препорачува давање на диклофенак натриум за време на првото и второто тромесечје од бременоста, освен кога е навистина

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

неопходно. Доколку жена која се обидува да забремени користи диклофенак натриум или пак лекот го користи за време на првото и второто тромесечје од бременоста, дозата треба да биде колку е можно пониска и лекувањето колку е можно пократко.

Во текот на третото тромесечје од бременоста, сите инхибитори на синтезата на простагландини може да го изложат фетусот на:

- кардиопулмонална токсичност (со предвремено затворање на дуктус артериозус и пулмонална хипертензија),
- ренална дисфункција, која може да прогредира до ренална слабост со олиго-хидроамниоза;

Можат да ги изложат мајката и новороденчето на крајот на бременоста на:

- можно продолжување на времето на крварење, антиагрегациско дејство кое може да се појави дури и при употреба на многу ниски дози,
- инхибиција на контракциите на матката што резултира со одложено или продолжено породување.

Како последица на тоа, контраиндицирана е употребата на Наклофен во третото тромесечје од бременоста.

Доење

Како и другите НСАИЛ, диклофенакот преминува во мајчиното млеко во мали количини. Затоа, не се препорачува администрација на диклофенак при доење со цел да се избегнат несакани дејства кај бебето.

Плодност

Како што е случај и со другите неселективни НСАИЛ, употребата на диклофенак натриум може да ја наруши плодноста кај жените и не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жени кои имаат потешкотии да забременат или кои се на испитувања за неплодност, се препорачува прекин на терапијата со диклофенак натриум.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Наклофен има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Пациентите кои чувствуваат нарушувања на видот, вртоглавица, поспаност или други нарушувања на централниот нервен систем за време на земањето на диклофенак, треба да се воздржат од возење или ракување со опасни машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со диклофенак натриум класифицирани се во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Најчесто забележаните несакани дејства се гастроинтестинални по природа. Можно е појава на пептични улкуси, перфорација или ГИ крварење, понекогаш и со фатален исход, особено кај постарите лица (погледнете во точка 4.4).



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>				анемија (вклучувајќи хемолитична и апластична анемија), тромбоцитопенија, леукопенија, агранулоцитоза
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>			хипер-сензитивност, анафилактични и анафилактоидни реакции (вклучувајќи бронхоспазам, хипотензија и шок)	ангионевротски едем (вклучувајќи едем на лицето)
<i>Психијатриски нарушувања</i>				дезоријентација, депресија, несоница, нокни кошмари, иритабилност, психотични реакции
<i>Нарушувања на нервиот систем</i>	главоболка, зашеметеност		поспаност, замор	парестезија, нарушена меморија, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушувања на сетилото за вкус, церебро-васкуларен акцидент
<i>Нарушувања на очите</i>				нарушување на видот, заматен вид, диплопија
<i>Нарушувања на увото и ушниот лавиринт</i>	вертоглавица			тинитус, нарушен слух
<i>Кардијални нарушувања</i>				палпитации, градна болка, срцева слабост, миокарден инфаркт
<i>Васкуларни нарушувања</i>				хипертензија, васкулитис
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>			астма (вклучувајќи диспнеа)	Пневмонија
<i>Гастро-интестинални нарушувања</i>	гадење, повраќање, дијареа, абдоминална болка, диспепсија, флатуленција,	опстипација	гастритис, гастроинтестинална хеморагија, хематемеза, хеморагична дијареа, мелена, гастроинтестинални улкуси со или	колитис (вклучувајќи хеморагичен колитис или влошување на улцеративен колитис или Кронова болест), стоматитис (вклучувајќи улцеративен

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки
	анорексија		без крварење или перфорација	стоматитис), глоситис, нарушување на езофагусот, интестинални стриктури слични како дијафрагма, панкреатитис
<i>Хепато-билијарни нарушувања</i>	покачени серумски аминок-трансфери		жолтица, асимптоматски хепатитис, акутен хепатитис, хроничен активен хепатитис, хепатоцелуларна некроза, холестаза	фулминантен хепатитис и хепатална слабост
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	кожен исип		уртикарија	булозни ерупции, егзем, еритем, еритема мултиформе, Стивенс-Джонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (Лислов синдром), ексфолијативен дерматитис, опаѓање на косата, фотосензитивна реакција, пурпура, алергиска пурпура, пруритус
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>				ренална слабост, акутна ренална слабост, хематурија, интерстицијален нефритис, нефротичен синдром, ренална папиларна некроза, протеинурија
<i>Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација</i>			Едем	

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат на тоа дека употребата на диклофенак (особено во високи дози (150 mg дневно) и при долготрајна терапија) може да биде поврзана со благо зголемен ризик за артериски тромботични настани (на пример, миокарден инфаркт или мозочен удар) (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Во случај на тешки несагани дејства, терапијата треба да се прекине.



1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.9 Предозирање

Симптоми

Нема типична клиничка слика која е резултат на предозирање со диклофенак. Предозирањето може да предизвика симптоми како што се повраќање, гастроинтестинална хеморагија, дијареа, зашеметеност, тинитус или конвулзии. Доколку дојде до значајно труење, можни се акутна ренална слабост и оштетување на црниот дроб.

Тераписки мерки

Третманот на акутно труење со НСАИЛ лекови, вклучувајќи го и диклофенак, се состои од супортивни мерки и симптоматски третман кои треба да се даваат за компликации како што се: хипотензија, бубрежна слабост, конвулзии, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија.

Посебните мерки како што се: форсирана диуреза, дијализа или хемоперфузија веројатно не се од помош во елиминацијата на НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенакот, поради високиот процент на врзување со протеини и екстензивниот метаболизам.

Активен јаглен може да се даде по ингестија на потенцијално токсично предозирање, како и гастрична деконтаминација (повраќање, гастрична лаважа) по ингестија на потенцијално живото-загрозувачко предозирање.

Нема специфичен антидот. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: анти-инфламаторни и антиревматски препарати, нестероидни; АТС код: M01AB05.

Диклофенак натриум претставува нестероиден анти-инфламаторен лек со аналгетско, анти-инфламаторно и антипиретско дејство. Ја инхибира активноста на ензимот циклооксигеназа и на тој начин и синтезата на простагландини. За време на терапијата со диклофенак натриум, беа забележани намалени нивоа на простагландини во урината, гастричната мукоза и синовијалната течност.

Наменет е за терапија на сите форми на ревматски заболувања и за ублажување на различни видови на болка.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација, диклофенакот брзо се апсорбира. Иако апсорпцијата е поголема од 90%, биорасположивоста е приближно 60% поради метаболизмот од прв премин во црниот дроб. Максимална концентрација во серумот при употреба на пероралните форми се јавува за 1 до 4 часа, во зависност од видот на производот.

Диклофенак натриум се апсорбира во тенкото црево, затоа земањето на храна ја намалува стапката на апсорпција што резултира со одложено и намалено максимално ниво на активната супстанција во серумот. Иако храната ја намалува стапката на апсорпција, не

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ниво на апсорпција. По повторена администрација, земањето на храна нема влијание врз нивото на диклофенак натриум во серумот.

Дистрибуција

Диклофенак натриум се врзува за серумските протеини, претежно за албуминот.

Брзо поминува во синовијалната течност, каде достигнува 60 до 70% од вредностите за серумската концентрација. По 3 до 6 часа, концентрацијата на активната супстанција и нејзините метаболити во синовијалната течност се повисоки отколку во серумот. Диклофенак натриум побавно се излачува од синовијалната течност отколку од серумот.

Биотрансформација и елиминација

Биолошкиот полу-живот на елиминација е 1 до 2 часа. При блага ренална или хепатална дисфункција, останува непроменет. Практично целиот диклофенак натриум се метаболизира во црниот дроб, претежно преку хидроксилација и метоксилација. Приближно 70% од диклофенак натриум се излачува во урината како фармаколошки неактивни метаболити. Само 1% се излачува во неметаболизирана форма. Остатокот од метаболитите се излачуваат во жочката и фецесот.

Нема значајни промени во апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и елиминацијата кај постарите пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност кај различни видови на животни не покажаа посебна осетливост. Во зависност од начинот на администрација и полот на животните, беа забележани следните LD₅₀ вредности: помеѓу 116 и 470 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина кај глувците, помеѓу 80 и 196 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина кај стаорците, приближно 100 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина кај зајациите и 50 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина кај кучињата. LD₅₀ вредноста кај мајмуните беше 3200 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина.

Студиите за хронична токсичност беа спроведени кај стаорци и кучиња. При токсично ниво, односно при дози над 0,5 или 2,0 mg/kg телесна тежина (во зависност од видот на животното), беа забележани гастроинтестинални улкуси и променет број на еритроцити и леукоцити.

При долготрајните студии за канцерогеност кај глувци и стаорци (до 2 mg диклофенак натриум на kg телесна тежина дневно), не беше забележано значајно зголемување на инциденцата за појава на тумори. Исто така, не беше утврдено мутагено дејство на лекот.

Ембриотоксичноста и тератогеноста на диклофенак натриум беа испитувани кај стаорци, глувци и зајаци. Фетална смрт и ретардација на растот беа забележани само кога младите примаа токсични дози од активната супстанција. Не беа забележани промени. Времето на гестација и породување беше продолжено. Не беа утврдени дејства на диклофенак натриум врз плодноста.

Студиите за акутна токсичност кај лабораториски животни покажаа дека диклофенак натриум е релативно високо токсична активна супстанција по перорална, интраперитонеална, интравенска или субкутана администрација. LD₅₀ вредностите беа помали од 500 mg на kg телесна тежина: помеѓу 116 и 530 mg на kg телесна тежина кај глувците, помеѓу 52 и 240 mg на kg телесна тежина кај стаорците, помеѓу 100 и 157 mg на kg телесна тежина кај зајациите и од 42 до 59 mg на kg телесна тежина кај кучињата. Резултатите укажуваат на тоа дека стаорците и кучињата се поосетливи на токсичните дејства на диклофенак натриум отколку другите видови на животни.

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

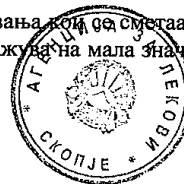
Во студиите за хронична токсичност, пероралната администрација на диклофенак натриум кај стаорци во дози до 16 mg на kg телесна тежина/дневно предизвика оштетување на гастроинтестиналниот тракт и црниот дроб. Кај мајмуните, сепак, оштетувањата на гастроинтестиналниот тракт беа забележани само при максималната доза, односно при 75 mg на kg телесна тежина/дневно, давана во тек на 6 месеци. Разликите во токсичноста веројатно се поради разликите во метаболизмот на активната супстанција кај различните видови на животни. Треба да се забележи дека метаболизмот на диклофенак натриум кај мајмуните е сличен со оној кај луѓето.

Репродуктивните студии со диклофенак натриум не покажаа тератогени дејства кај глувците, стаорците и зајаките. Сепак, токсично дејство кај мајките и фетусите беше забележано при дози до 20 mg/kg телесна тежина/дневно. Инхибицијата на синтезата на простагландини по администрацијата на диклофенак натриум може да го продолжи периодот на гестација.

Диклофенак натриум нема мутагени и канцерогени дејства.

In vitro и *in vivo* студиите покажаа дека активната супстанција може да предизвика фототоксичност.

Дејствата при неклиничките студии беа забележани само при изложувања кои се сметаат дека доволно ја надминуваат максималната изложеност кај луѓето, што укажува на мала значајност за клиничката употреба.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексипиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
микрокристална целулоза (E460)
повидон
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572)

Гастрорезистентна обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)
титаниум диоксид (E171)
метакрилна киселина – етил акрилат кополимер (1:1)
пропилен гликол (E1520)
талк (E553b)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (Alu фолија, PVC фолија): 20 гастрорезистентни таблети (2 блистери со по 10 таблети), во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 30.08.1995

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

