

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ****VOLTAREN® RAPID 50 mg обложени таблети/ ВОЛТАРЕН РАПИД 50 mg обложени таблети****2. КВАНТИТАТИВЕН И КВАЛИТАТИВЕН СОСТАВ**

Една таблета содржи 50 mg диклофенак калиум.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1. Терапевтските индикации**

Краткорочно лекување на акутни болни состојби:

- посттравматски болни и воспалителни состојби (исчашувања, истегнувања и други мускулно-скелетални заболувања)
- пост-оперативни болни и воспалителни состојби (после траума, во ортопедија, орална хирургија)
- болни и воспалителни состојби во гинекологија (примарна дисменореја, аднекситис)
- напад на мигрена
- болен синдром на рбетниот столб
- екстра-артикуларен ревматизам: периартритис, тендинитис, тендосиновитис, бурситис
- болни воспалителни инфекции на увото, носот или грлото како дополнителна терапија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Несаканите ефекти можат да бидат минимизирани со употреба на најниските ефективни доза во најкраток период потребен за контрола на симптомите (погледнете во делот 4.4). Диклофенакот треба да се зема пред јадење, со чаша вода.

Возрасни

Вообичаената доза кај возрасни е 100 до 150 mg на ден (1 таблета 2-3 пати на ден). Кај поблагите случаи обично се доволни 100 mg на ден.

При примарна дисменореја, дневната доза треба да биде индивидуално приспособена и обично се движи од 50 до 150 mg. Во почетокот треба да се даде доза од 50 до 100 mg, и доколку е потребно, истата да се зголеми во текот на неколку менструални циклуси, до максимум од 200 mg/ден. Лекувањето треба да се започне со појавата на првите симптоми и во зависност од симптоматологија, да продолжи неколку дена.

При мигрена, почетната доза од 50 mg треба да се земе при првите знаци на претстојниот напад. Во случаи кога олеснувањето на болката во рок од 2 часа по првата доза не е доволно, може да се земе уште една доза од 50 mg. Доколку е потребно, може да се земат дополнителни дози од 50 mg во интервали од 4 до 6 часа, но вкупната доза не смее да надмине 200 mg на ден.

Деца и адолесценти:

За деца над 14 години возраст, се препорачува дневна доза од 100 mg (1 таблета два пати на ден).



1

Максимална дневна доза од 150 mg не треба да биде надмината.

Употребата на диклофенак при мигренски напади не е воспоставена кај деца и адолесценти.

Таблетите диклофенак не се препорачуваат за употреба кај деца и адолесценти под 14 годишна возраст.

Постари лица:

Иако фармакокинетиката на диклофенакот не е нарушена во клинички релевантен степен кај постарите пациенти, не-стероидните анти-инфламаторни лекови треба да се користи со особена претпазливост кај постарите пациенти, кои генерално се посклони на негативни реакции. Се препорачува, кај изнемоштените постари пациенти или кај оние со пониска телесна тежина, да се користи најниската ефективна доза (погледнете и во делот Мерки на претпазливост).

Лекувањето треба да се ревидира во редовни интервали и истото треба да се прекине доколку нема придобивки од истото или доколку се случи нетолеранција.

4.3. Контраиндикации

- Позната преосетливост на активната состојка или на било која друга помошна состојка.
- Историја на гастроинтестинални крварења и перфорација, поврзана со претходната NSAIDs терапија (погледнете во делот 4.4). Активен или историја на повторлив пептичен улцер / хеморагии (две или повеќе различни епизоди на докажани улцерации или крварење).
- Последно тромесечје од бременост (погледнете во делот 4.6).
- Тешка хепатална, ренална и срцева инсуфициенција (погледнете во делот 4.4).
- Како и другите не-стероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs), така и диклофенакот е контраиндициран кај пациенти кај кои нападите на астма, уртикарија, акутен ринитис се предизвикани од ацетилсалицина киселина или други агенси кои ја инхибираат синтезата на простагландин.

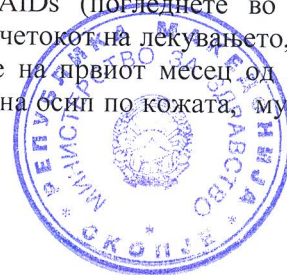
4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Диклофенак калиум се користи како краткорочна терапија на акутна болка (во тек на неколку дена).

Предупредувања

Гастроинтестинални крварења, улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални, се пријавени со сите NSAIDs лекови, вклучувајќи диклофенак и може да се појават во кое било време во текот на лекувањето, со или без предупредувачки симптоми или претходна историја на сериозни гастроинтестинални настани. Постарите лица имаат зголемена фреквенцијата на појава на несакани реакции на NSAIDs особено гастроинтестинални крварења и перфорација кои можат да бидат фатални (погледнете во делот 4.2) Кога гастроинтестинални крварења или улцерации се јавуваат кај пациенти кои примаат диклофенак, лекувањето треба да се повлече.

Сериозни реакции на кожата, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолиативен дерматит, Стивен-Џонсонов синдром и токсичен епидермален некролитис, биле многу ретко пријавувани како асоцијација со употреба на NSAIDs (погледнете во делот 4.8). Пациентите се во најголем ризик од овие реакции на почетокот на лекувањето, појавата на реакцијата во мнозинството од случаите е во рамките на првиот месец од лекувањето. Диклофенакот треба да се прекине по прво појавување на осип по кожата, мукозни лезии или кој било друг знак на хиперсензитивност.



Како и другите NSAIDs, вклучувајќи ги и анафилактични/ анафилактоидни реакции, во ретки случаи може исто така да се случат, без претходно изложување на диклофенак.

Како и другите NSAIDs, диклофенакот може да ги прикрие знаците и симптомите на инфекција поради своите фармакодинамички својства.

Употребата на диклофенак може и наштети на женската плодност и затоа не се препорачува кај жени кои се обидуваат да зачат. Кај жените кои имаат потешкотии со зачнување или кои се подложени на испитување на нивната неплодност, треба да се размисли за повлекување на диклофенак калиум.

Мерки на претпазливост

Опити

Несаканите дејства можат да бидат минимизирани со употреба на најниската ефективна доза во најкратко можно времетраење потребно за контрола на симптомите (погледнете го делот 4.2 и гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици, подолу).

Истовремената употреба на диклофенак со NSAIDs вклучувајќи циклоксигеназа-2 селективни инхибитори, треба да се избегнува.

Внимание се препорачува кај постари, заради основните здравствени причини. Особено се препорачува, најниска ефективна доза да се користи кај изнемоштени постари пациенти или пациенти со помала телесна тежина.

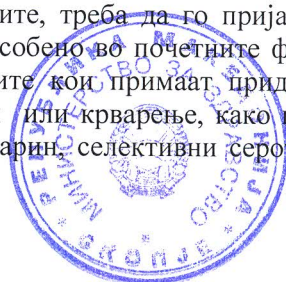
Постоечки астма

Кај пациенти со астма, сезонски алергиски ринитис, отекување на носната слузокожа (т.е. носни полипи), хронични опструктивни пулмонални заболувања или хронични инфекции на респираторниот тракт (особено доколку се поврзани со симптоми слични на алергиски ринитис), реакции на NSAIDs како влошување на астма (таканаречена нетолеранција на аналгетици/аналгетици-астма), Квинке-ов едем или уртикарија, се повеќе застапени отколку кај други пациенти. Затоа, кај овие пациенти се препорачува посебна претпазливост (подготвеност за итни случаи). Ова важи и за пациентите кои се алергични на други супстанции, како на пример, со кожни реакции, пруритус или уртикарија.

Гастроинтестинални ефекти

Како и кај сите NSAIDs, вклучувајќи го и диклофенакот, потребен е строг медицински надзор и особено внимание треба да се применува кога диклофенакот се препишува на пациенти со симптоми кои се показатели за гастроинтестинални (ГИ) нарушувања или со историја која сугерира желудочна или цревна улцерација, крварење или перфорација (погледнете во делот 4.8). Ризикот од ГИ крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозите на NSAID, вклучувајќи диклофенак, кај пациенти со историја на чир, особено ако е искомплициран со внатрешно крварење или перфорација (погледнете во делот 4.3), како и кај постари лица. Кај овие пациенти лекувањето треба да започне со најниската можна доза. Комбинираната терапија со протективни агенси (на пример, инхибитори на протонска пумпа или мисопростол) треба да се земе во предвид за овие пациенти, а исто така и за пациентите на кои им е потребна истовремена употреба на лекови кои содржат мали дози на ацетилсалицилна киселина (ASA)/аспирин или други лекови кои може да го зголемат гастроинтестиналниот ризик (погледнете подолу во делот 4.5).

Пациентите со историја на ГИ токсичност, особено постарите, треба да го пријавуваат секој необичен стомачен симптом (особено ГИ крварење), особено во почетните фази на лекувањето. Треба да се советува внимание кај пациентите кои примаат придружни лекови кои би можеле да го зголемат ризикот од улцерации или крварење, како што се орални кортикостероиди, антикоагуланти, како што се варфарин, селективни серотонин-



реаптејк инхибитори или анти-тромбоцитни агенси, како што е аспирин (погледнете во делот 4.5).

NSAID треба да се дава претпазливо и кај пациентите со историја на гастроинтестинални болести (улцеративен колитис или Кронава болест), бидејќи нивната состојба може да се влоши (погледнете во делот 4.8).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Соодветно следење и совети се потребни за пациенти со историја на хипертензија и/или блага до умерена срцева инсуфициенција бидејќи задржување на течности и отоци биле пријавувани како поврзаност со NSAID терапија.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци покажуваат дека користењето на диклофенак, особено на високи дози (150 mg дневно) и при долгорочен третман може да биде поврзано со мал зголемен ризик од артериски тромбоцитни настани (на пример, миокарден инфаркт или мозочен удар).

Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева инсуфициенција, потврдена исхемична срцева болест, периферни артериски заболувања, и/или цереброваскуларна болест, треба да се лекуваат со диклофенак само откако внимателно ќе се разгледа случајот. Слични разгледувања треба да се извршат пред да се отпочне долгорочно лекување на пациенти со фактори на ризик од кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење).

Хепатални ефекти

Строг медицински надзор е потребен при препишување диклофенак на пациенти со оштетена хепатална функција, бидејќи нивната состојба може да се влоши.

Како и со другите NSAIDs, вклучувајќи диклофенак, вредностите на еден или повеќе ензими на црниот дроб може да се зголемат. Во текот на продолжено лекување со диклофенак, индицирано е редовно следење на хепаталната функција како мерка на претпазливост. Доколку испитувањата покажуваат абнормална функција на црниот дроб која трае подолго време или се влошува, доколку се развијат клинички знаци или симптоми на заболување на црниот дроб, или ако се појават други манифестации (на пример, еозинофилија, јадеж), диклофенакот треба да се прекине. Хепатит може да се појави со диклофенак без продормални симптоми.

Се повикува на внимание кога диклофенак се користи кај пациенти со хепатална порфирија, бидејќи истиот може да предизвика напад.

Ренални ефекти

Бидејќи задржувањето на течности и едем биле пријавени во поврзаност со NSAID терапијата, вклучувајќи и диклофенак, особено внимание се препорачува кај пациенти со нарушена срцева или бубрежна функција, историја на хипертензија, постари лица, пациентите кои примаат придружна терапија со диуретици или медицински производи кои може значително да влијаат врз бубрежна функција, како и кај оние пациенти со значително осиромашување на екстрацелуларен волумен од било која причина, на пример, пред или по поголема операција (погледнете во делот 4.3). Во вакви случаи се препорачува контрола на бубрежна функција како заштита мерка.

Прекинувањето на терапијата е обично проследено со поврат на состојбата пред терапијата.

Хематолошки ефекти

Употребата на диклофенак се препорачува само за кратко лекување. Доколку диклофенакот се користи подолг период, се препорачува следење на крвна слика, како што е случај и со другите NSAIDs.

Како и другите NSAIDs, диклофенакот може привремено да ја инхибира тромбоцитната агрегација. Пациентите со дефекти на хемостаза треба внимателно да се следат.



Кај пациенти со хемофилија или со хемостатски нарушувања, диклофенакот треба да се администрира со претпазливост; кај пациенти со хематопоемска дискризија или со депресија на коскената срж не се препорачува.

Долгорочен третман

Во текот на долготрајна терапија со диклофенак, како мерка на претпазливост се препорачува следење на бубрежната, хепаталната функција и крвната слика, особено кај постари пациенти.

Таблетите Диклофенак содржат сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, малапсорпција на глукоза-галактоза или инсуфициенција на сахароза – изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Литиум: Доколку се користи истовремено, диклофенакот може да ги подигне плазматските концентрации на литиум.

Се препорачува мониторинг на нивото на серумски литиум.

Дигоксин: Доколку се користи истовремено, диклофенакот може да ги подигне плазматските концентрации на дигоксин.

Се препорачува мониторинг на нивото на серумскиот дигоксин.

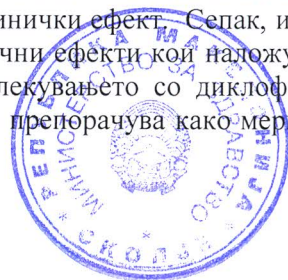
Диуретици и антихипертензивни агенси: Како и другите NSAIDs, истовремената употреба на диклофенак со диуретици или антихипертензивни агенси (на пример, бета-блокатори, ангиотензин конвертирачки ензим (ACE) инхибитори) може да предизвика намалување на нивното антихипертензивно дејство. Затоа, комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите, и треба периодично да им се контролира притисокот. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се размисли за следење на бубрежната функција после отпочнувањето на пропратната терапија и периодично после тоа, особено при земање на диуретици и ACE инхибитори заради зголемен ризик од нефротоксичност. Истовременото лекување со лекови кои штедат калиум може да биде поврзано со зголемени серумски нивоа на калиум, заради што треба постојано да се следи состојбата (погледнете во делот 4.4).

Други NSAIDs и кортикостероиди: Истовремената администрација на диклофенак и други системски NSAIDs или кортикостероиди може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални улцерации или крварење (погледнете во делот 4.4)

Антикоагуланти и анти-тромбоцитни агенси: Внимание се препорачува бидејќи истовремената администрација може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални крварења (погледнете во делот 4.4). Иако клиничките испитувања не покажале дека диклофенакот влијае на дејството на антикоагулантите, NSAIDs може да ги подобри ефекти на анти-коагулантите, како што се варфарин (погледнете во делот 4.4.). Исто така, постојат изолирани извештаи за зголемен ризик од внатрешно крварење кај пациенти кои примале диклофенак и антикоагуланти истовремено. Се препорачува будно следење на овие пациенти.

Селективни серотонин реаптејк инхибитори (SSRIs): истовремената администрација на системски NSAIDs, вклучувајќи диклофенак, и SSRIs може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални крварења (погледнете во делот 4.4).

Антидијабетици: Клиничките студии покажале дека диклофенакот може да биде даден заедно со орални антидијабетици без да влијае врз нивниот клинички ефект. Сепак, имало изолирани извештаи и на хипогликемични и на хипергликемични ефекти кои наложувале промени во дозирањето на антидијабетиците во текот на лекувањето со диклофенак. Заради оваа причина, следење на нивото на шеќер во крвта се препорачува како мерка на претпазливост за време на терапијата.



Метотрексат: Претпазливост се препорачува кога NSAIDs, вклучувајќи диклофенак, се администрира помалку од 24 часа пред или по терапијата со метотрексан, бидејќи концентрациите на метотрексан во крвта може да се зголемат, а исто така може да се зголеми и токсичноста на оваа супстанција.

Циклоспорин: Диклофенакот, како и другите NSAIDs, може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспорин заради ефектот врз бубрежните простагландини. Затоа, треба да се дава во пониски дози од оние кои се користат кај пациенти кои не примаат циклоспорин.

Кинолони: Имало изолирани извештаи на конвулзии кои можеби се должат на истовремената употреба на кинолони и NSAIDs.

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Инхибицијата на простагландин синтезата може негативно да влијае врз бременоста и/или развојот на ембрионот/фетусот. Податоците од епидемиолошките студии сугерираат на зголемен ризик од спонтан абортус и на срцеви малформации и гастрошиза после употребата на инхибитори на простагландин синтезата на почетокот на бременоста. Апсолутниот ризик од кардиоваскуларните малформации е зголемен за од помалку од 1% до околу 1,5%. Се верува дека ризикот се зголемува со дозите и времетраењето на терапијата. Кај животни, администрацијата на инхибитори на простагландин синтеза се покажала дека резултира во зголемување на пред и пост-имплантациска загуба и ембрио-фетална леталност. Покрај тоа, зголемените инциденции на различни малформации, вклучувајќи ги кардиоваскуларните, се пријавени кај животни на кои им бил даван инхибитор на простагландин синтезата во текот на периодот органогенеза.

За време на првото и второто тромесечје од бременоста, диклофенакот не треба да се дава, освен ако не е крајно неопходен. Ако диклофенакот се користи од жена која се обидува да зачне, или во текот на првото и второто тромесечје од бременоста, дозата треба да се сведе на минимум а времетраењето на лекувањето треба да се што е можно пократко.

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

- кардиопулмонарна токсичност (со предвременно затворање на артерискиот канал и пулмонална хипертензија);
- ренална дисфункција, која може да напредува на ренална инсуфициенција со олиго-хидроамниоза;

мајката и новороденчето, на крајот на бременоста на:

- можна пролонгација на времето на крварење, анти-агрегирачки ефект кој може да се појави дури и на многу ниски дози
- инхибиција на утеринските контракции што резултира во одложени или продолжени трудови.

Следствено, диклофенакот е контраиндициран во текот на третото тромесечје од бременоста (се однесува на делот 4.3).

Лактација

Како и другите NSAID, диклофенак преминува во мајчиното млеко во мали количини. Затоа, не треба да се администрира во текот на доењето, со цел да се избегнат несаканите ефекти по новороденчето.

Во врска со плодноста кај жените, погледнете го делот 4.4.



4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Пациентите кои доживуваат вртоглавици, вертиго, сомноленција или други нарушувања на централниот нервен систем, вклучувајќи и визуелни нарушувања додека земаат NSAID треба да се воздржат од управување со моторни возила или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Најчесто забележаните несакани дејства се гастроинтестинални по својот карактер. Може да дојде и до пептични улцери, перфорации или ГИ крварење, понекогаш фатални, особено кај постари лица (погледнете во делот 4.4). Мачнина, повраќање, дијареја, подуеност, запек, диспесија, болки во стомакот, мелена, хематемис, улцеративен стоматитис, коилитис и Хронова болест (погледнете во делот 4.4) се пријавувани после администрација. Помалку често, забележуван е и гастритис.

Несаканите дејства се наведени подолу по органскиот систем и фреквенцијата.

Следната табела на несакани дејства ги вклучуваат и оние кои се пријавени со таблети обложени со шеќер и/или фармацевтските форми на диклофенак, било во краткорочна или долгорочна употреба.

Фреквенција Орг. систем	Вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невооб. ($\geq 1/1000$ до $1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ $< 1/1000$)	Многу ретки ($< 1/10000$); вкл. Изолир. случаи
Кардијални нарушувања ¹				Палпитации, болки во градите, кардијална инсуфициенција, миокардијална инфаркција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Тромбоцитопени ја, леукопенија, анемија (вклу. хемолитичн а и апластична анемија), агранулоцитоза
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вертоглавица		Сомноленција, поспаност, замор	Параестезија, влошување на меморијата, конвулзија, анксиозност, тремор, асептичен менингитис ² , нарушување на вкусот, цереброваскуларе н настан, нарушување на остетите
Нарушувања на окото				Визуелни нарушувања, заматен вид, диплопија



Нарушување на увото и лабиринтот	Вертиго			Тинитус, влошен слух
Респираторни, торакални нарушувања и нарушувања на медијастинумот			Астма (вклучувајќи и диспнеа)	Пнеумонитис
Гастроинтестинални нарушувања	Мачнина, повраќање, дијареја, диспепсија, болки во стомакот, надуеност, анорексија, констипаци		Гастритис, гастроинтестинално крварење, хематемеза, дијареја со крварење, мелена, гастроинтестинален улцер (со или без крварење или перфорација)	Колитис (вклучително и колитис со крварење и ексацербација на улцеративен колитис или Хронова болест), стоматитис, глоситис, езофагеални нарушувања, интестинални стриктури налик на дијафрагма, панкреатитис
Ренални и уринарни нарушувања				Акутна ренална инсуфициенција, протеинурија, нефротичен синдром, интестинален нефритис, ренална папиларна некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Јадеж		Уртикарија	Булозни ерупции, егзема, еритема, еритема мултиформе, Стивен – Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (Лајлов синдром), ексфолиативен дерматитис, опаѓање на косата, фотосензитивни реакции, пурпура, алергиска пурпура, пруритис



Васкуларни нарушувања ³				Хипертензија, васкулитис
Општи нарушувања и состојба на местото на администрација			Едем	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност, анафилактички и анафилктоидни реакции (вклучително и хипотензија и шок)	Ангиневротичен едем (вклучувајќи и едем на лице)
Хепатобилијарни нарушувања	Покачени трансаминази		Хепатитис, жолтица, нарушувања на црниот дроб	Фулминантен хепатитис, хепатална некроза, хепатална инсуфициенција
Психијатриски нарушувања				Дезориентација, депресија, инсомнија, кошмари, иритабилност, психотични нарушувања

¹ Едем, хипертензија и кардијална инсуфициенција, се пријавени во поврзаност со лекувањето со NSAID.

² Изолирани случаи на асептичен менингитис исто така биле пријавени. Пациентите со авто - имунолошки болести (системски лупус еритематозус или мешани болести на сврзното ткиво), се смета дека се предиспонирани на асептичен Менингитис предизвикан од лекот.

³ Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци покажуваат дека употребата на диклофенакот, особено при високи дози (150 mg дневно) и при долготрајно лекување може да биде поврзано со малку зголемен ризик од артериски тромботични настани (на пример, миокардијален инфаркт или мозочен удар) (погледнете го делот 4.4 Посебни Предупредувања и мерки на претпазливост при користење).

4.9. Предозирање

Симптоми

Во принцип, симптомите на труење со NSAIDs обично вклучуваат гадење, повраќање, епигастрични болки, гастроинтестинално крварење, дијареја, зголемена иритабилност, вртоглавица, конвулзии, ренална инсуфициенција, (олугурија) и оштетување на црниот дроб.

Лекување

Лекувањето на акутно труење со NSAIDs, вклучувајќи и диклофенак, во суштина се состои од супортивни мерки и симптоматско лекување. Супортивните мерки и симптоматското лекување треба да се дадат за компликации како што се хипотензија, бубрежна



инсуфициенција, конвулзии, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија. Конвулзиите треба да се третираат со интравенски даден дијазепам. Посебните мерки, како што се принудни диуретици, дијализа или хемоперфузија веројатно нема да бидат корисни во забрзување на елиминирање на NSAIDs, вклучувајќи диклофенак, заради врзувањето со протеини и екстензивниот метаболизам.

Активен јаглен може да се земе во предвид после земање на потенцијално токсично предозирање и гастрична деконтаминација (на пример, повраќање, гастрична лаважа) по земање на потенцијално опасно по живот предозирање. Виталните функции треба да се следат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Анти-воспалителни и антиревматски производи, не-стероиди, деривати на оцетна киселина и сродни супстанции

АТС код: M01AB05

Механизам на дејствување

Таблетите Диклофенак калиум содржат калиумова сол на диклофенак, не-стероидно соединение со нагласени аналгетски, анти-воспалителни и антипиретички својства. Инхибицијата на простагландин биосинтезата, која е демонстрирана во експерименти, се смета дека е фундаментална за механизмот на дејствување. Простагландините играат голема улога во предизвикувањето на воспаление, болка и грозница.

Таблетите диклофенак калиум имаат брз почеток на дејствување што ги прави особено погодни за лекување на акутни болни и состојби на воспаление. Диклофенак калиум *in vitro* не ја потиснува биосинтезата на протеогликан во рскавицата при концентрации еднакви на концентрациите достигнати кај луѓето.

Фармакодинамички ефекти

Се покажало дека диклофенакот предизвикува нагласени аналгетски ефекти при умерени и тешки болки. Во присуство на воспаление, на пример, заради траума или после хируршки интервенции, тој рапидно ја олеснува како спонтаната болка така и болката при движење и исто така ги намалува воспалителните отоци и едемот на раните.

Клинички студии, исто така откриле дека при примарна дисменореја, активната супстанца може да ја ослободи болката и да го намали степенот на крварење.

При мигренски напади, диклофенакот се покажал како ефикасен при олеснување на главоболка и при подобрување на придружните симптоми, гадење и повраќање.

5.2. Фармакокинетика

Апсорпција:

Диклофенакот брзо и комплетно се апсорбира од таблетите диклофенак калиум. Апсорпцијата настапува веднаш по администрацијата и се апсорбира износ еквивалентен на дозата гасто-отпорни таблети диклофенак натриум. Средни пик концентрации од 3,8 $\mu\text{mol/L}$ се постигнуваат 20-60 минути по земањето на една таблета од 50 mg. Земањето заедно со храна нема никакво влијание на износот на диклофенак кој се апсорбира иако почетокот и стапката на апсорпција може да бидат малку одложени. Апсорбируваниот износ е линеарно пропорционален на големината на дозата.

Фармакокинетското однесување не се променило после повторена администрација. Не се јавува акумулација под услов да се запазуваат препорачаните интервали на дозирање.

Бидејќи околу половина од диклофенакот се метаболизира во тек на првото поминување низ црниот дроб ("ефект на прво поминување"), биорасположивоста е околу 55%. Плазматските концентрации на диклофенак се намалуваат на биекспотенцијален начин.

Дистрибуција:

Активната супстанца е 99,7% врзана за протени, главно за албумин (99,4%).

Диклофенакот навлегува во синовијалната течност, каде што максимални концентрации се измерени 2-4 часа по постигнување на пик плазматски вредности. Очигледниот полуживот на елиминација од синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа после постигнување на пик плазматските вредности, концентрациите на активната состојка се веќе повисоки во синовиалната течност отколку во плазмата и остануваат повисоки до 12 часа.

Метаболизмот:

Биотрансформацијата на диклофенак се одвива делумно од глюкоронидација на непроменети молекули, но главно од единечна и повеќекратна хидроксилација и метоксилација, што резултира во неколку фенолни метаболити, од кои повеќето се претвораат во глюконоронидни конјугати. Дво-фенолните метаболити се биолошки активни, но во многу помала мера отколку диклофенакот.

Елиминација:

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

Околу 60% од администрираната доза се излачува во урината како глукуронид конјугат на непроменет молекул и како метаболити, од кои повеќето исто така се претворат во глукуронид конјугати.

Помалку од 1% се излачува како непроменета супстанција. Остатокот од дозата се елиминира како метаболити преку жолчката во фецесот.

Во текот на долгорочна администрација, акумулацијата не се случува во рамките на препорачаната доза. Возраста не влијае во голема мера на фармакокинетичките својства на диклофенакот.

Пациенти со ренално оштетување: Кај пациенти кои страдаат од бубрежно оштетување, не може да се донесе заклучок за акумулација на непроменети активна состојка врз основа на кинетиката на една доза при спроведувањето на Вообичаено дозирање. При креатинин клиренс од $<10 \text{ mL/мин}$, пресметаните плазматски нивоа при стабилна состојба на хидроксид метаболити се околу 4 пати повисоки отколку кај нормални субјекти.

Сепак, метаболитите финално се прочистуваат преку жолчката.

Пациенти со хепатална болест: Кај пациенти со хроничен хепатитис или недекомпензирана цироза, кинетиката и метаболизмот на диклофенак се исти како и кај пациенти без заболување на црниот дроб.

5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Не е демонстриран никаков канцероген потенцијал со диклофенак во една двогодишна студија за канцерогеноста во која на мажјаци глувци им биле давани до $0,3 \text{ mg/kg/ден}$, а на женки глувци им биле давани до 1 mg/kg/ден . Не е демонстрирана нити туморогеност во студиите изведени на стаорци кои примале до 2 mg/kg/ден (приближно колку препорачаната доза кај луѓето). Не била демонстрирана мутагена активност на диклофенак нити во *in vitro* испитувањата во кои биле употребувани клетки на цицачи или бактерии, нити во *in vivo* испитувањата. Не е демонстрирано оштетување на плодноста во испитувањата на репродукцијата изведени кај стаорци кои примале диклофенак до 4 mg/kg/ден .

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Силициум диоксид, колоиден, безводен, пченкарен скроб, натриум скроб гликолат,

