

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
НА ЛЕКОТ**

RAPTEN DUO 75 mg

таблета со модифицирано ослободување
Diclofenac

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

RAPTEN DUO 75 mg таблета со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета со модифицирано ослободување содржи:

Диклофенак-натриум 75.0 mg

Rapten Duo е двослојна таблета, која содржи вкупно 75 mg диклофенак натриум. Првиот, ацидореистентен слој, содржи 25 mg диклофенак натриум кој се ослободува веднаш по пристигнувањето во тенкото црево. Вториот слој содржи 50 mg диклофенак натриум кој покрај продолженото, исто така има и одложено ослободување.

Помошна супстанција со потврдено дејство: лактоза монохидрат и FDC Y

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување.

Округла, биконвексна, двослојна таблета, едниот слој портокалов, а другиот а другиот е со бела до жолто-бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Возрасни и постари пациенти

Лекот Rapten Duo ги ублажува болката и воспалителни процеси од различен интензитет и природа, вклучувајќи:



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

- разни облици на артритис: ревматоиден артритис, остеоартритис, анкилозирачки спондилитис, акутен гихт,
- акутни нарушувања на мускулно-коскениот систем, како што е периартритис (пр. адхезивен капсулитис на рамото), тендинитис, тендосиновитис, бурзитис,
- останати болни состојби предизвикани од траума, вклучувајќи фрактура, болка во долниот дел на грбот, истегнувања, дисторзии, исчашувања, ортопедски, дентални и други помали хируршки интервенции.

Не се препорачува употреба на Rapten Duo таблетите кај деца.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Ризикот од појава на несакани дејства може да биде сведен на минимум со користење на најниската ефикасна доза во најкраток период кој е неопходен за одстранување на симптомите (видете дел 4.4).

Rapten Duo е препарат наменет за перорална употреба.

Дозирање кај возрасни

Една таблета со модифицирано ослободување, еднаш до два пати на ден. Таблетата треба да се проголта цел со доста течност, најдобро за време на оброкот.

Максималната препорачана дневна доза на диклофенак е 150 mg.

Посебни групи на пациенти

Постари лица

Иако фармакокинетиката на диклофенак не е клинички значајно променета кај постарите лица, нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) треба со претпазливост да се употребуваат кај постарите лица поради нивните зголемени предиспозиции према несакани дејства во однос на општата популација. Кај изнемоштените постари лица, како и кај лицата со мала телесна маса, се препорачува најмалата ефективна доза на диклофенак (видете дел 4.4). Во текот на употребата на НСАИЛ неопходно е да се следат пациентите поради можната појава на гастроинтестинално крварење.

Оштетена бубрежна функција

Диклофенак е контраиндициран кај пациентите со тешки оштетувања на бубрежната функција (видете дел 4.3). Не се спроведени посебни студии кај пациенти со оштетена бубрежна функција, така да не може да се дадат препораки за дозирање кај овие пациенти. Потребна е претпазливост при употреба на диклофенак кај пациенти со благи до умерени штетувања на бубрежната функција (видете дел 4.3 и 4.4).

Оштетена функција на црниот дроб



Диклофенак е контраиндициран кај пациенти со тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.3). Не се спроведени посебни студии кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб, така да не можат да се дадат препораки за дозирање кај овие пациенти. Потребна е претпазливост при употреба на диклофенак кај пациенти со благи до умерени оштетувања на црниот дроб (видете дел 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

Лекот Rapten Duo не е погоден за употреба кај деца.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на диклофенак или на било која помошна супстанција во препаратот (видете дел 6.1).
- Активен, гастричен или дуоденален улкус, крварење или перфорација.
- Позитивна анамнеза за претходно гастроинтестинално крварење или перфорација поврзани со употреба на НСАИЛ.
- Рекурентен пептички улкус/хеморагија во анамнезата (две или повеќе докажани епизоди на улцерации или крварења).
- Последниот триместар од бременоста (видете дел 4.6).
- Тешка хепатална, ренална и кардијална инсуфициенција (видете дел 4.4).
- Како и при употреба на другите НСАИЛ, диклофенак е исто така контраиндициран кај пациенти кај кои се јавиле напади на астма, ангиоедем, уртикарија или акутен ринитис при земање на ибупрофен, аспирин или други нестероидни антиинфламаторни лекови.
- Потврдена конгестивна срцева инсуфициенција NYHA (New York Heart Association) класа II-IV, исхемична срцева болест, болест на периферните артерии или цереброваскуларна болест.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ**Општи предупредувања**

Фреквенцијата на несаканите дејства може да биде сведена на минимум со користење на најниската ефикасна доза во најкраток период за контрола на симптомите на болеста (видете дел 4.2 и делот за гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици во понатамошниот текст).

Имајќи во предвид дека не постојат докази за синергистичка корист и дека постои потенцијална опасност од адитивни несакани дејства, не се препорачува истовремена употреба на диклофенак со системски НСАИЛ, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа-2 (видете дел 4.5 *Интеракции со други лекови и други форми на интеракции*)

Претпазливост е потребна кај постарите лица, посебно кај изнемоштените и лицата со мала телесна маса, кај кои се препорачува употреба на најмалата ефикасна доза на диклофенак (видете дел 4.2).



Како и при употреба на другите нестероидни антиинфламаторни лекови и при употреба на диклофенак можат да се јават алергиски реакции, вклучувајќи анафилактички/анафилактоидни реакции, исто така и кај лица кои претходно не биле изложени на лекот (видете дел 4.8).

Поради своите фармакодинамски својства, лекот диклофенак, како и останатите НСАИЛ може да ги маскира знаците и симптомите на инфекцијата.

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на неподносливост на галактоза, недостаток на Lapp лактаза или глюкозно-галактозна малапсорбција не смеат да го земаат овој лек.

Гастроинтестинален систем

При терапија со сите лекови од групата на НСАИЛ може да дојде до појава на гастроинтестинални крвареа (хематемеза, мелена), улцерации или хематемеза, мелена, улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални. Овие несакани дејства може да се јават во било кое време со или без предупредувачки симптоми и кај пациенти кои претходно немале слични симптоми. Генерално, имаат сериозни последици кај постарите лица. Доколку дојде до појава на гастроинтестинално крварење или улцерација кај пациенти кои употребуваат диклофенак, понатамошната употреба на лекот треба да се прекине.

Како и при употреба на други НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, потребен е внимателен медицински надзор кога диклофенак се препишува кај пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинални нарушувања или со податоци во анамнезата за присуство на гастрични или интестинални улцерации, крварења или перфорации (видете дел 4.8). Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерации или перфорации се зголемува со зголемувањето на дозата на НСАИЛ, потоа кај пациентите со претходна улкусна болест (посебно доколку била комплицирана со хеморагија или перфорација).

Кај постарите лица, несакани дејства на НСАИЛ, посебно гастроинтестинално крварење и перфорација, кои може да бидат фатални, се јавуваат со поголема зачестеност (видете дел 4.2).

Со цел да се намали ризикот, кај овие пациенти терапијата треба да се започне и да се одржува со најниската ефективна доза на диклофенак.

Исто така, кај оваа група на пациенти, како и кај пациентите кои истовремено примат мали дози на ацетилсалицилна киселина или други лекови кои го зголемуваат ризикот од гастроинтестинални нарушувања (видете дел 4.5), треба да се разгледа истовремена употреба на протективни лекови (пр. (мисопростол или инхибитори на протонска пумпа).

Пациентите со претходни гастроинтестинални нарушувања, а посебно постарите пациенти, треба да се пријават било кои невообичаени гастроинтестинални симптоми (посебно гастроинтестинално крварење).



Се советува претпазливост кај пациентите на комбинирана терапија со лекови кои го зголемуваат ризикот од улцерации или крварења како што се системски кортикостероиди, антикоагуланси како што е варфарин, селективни инхибитори на превземање на серотонин или антиагрегациски лекови како што е аспирин (видете дел 4.5).

Потребен е медицински надзор и претпазливост кај пациентите со улцеративен колитис или Кророва болест, бидејќи овие состојби може да се влошат (видете дел 4.8).

Пациенти со нарушувања на функцијата на црниот дроб

Се советува постојан медицински надзор кај пациентите со тешка хепатална инсуфициенција, бидејќи може да дојде до егзацербација на основната болест.

Како и при употреба на другите НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, вредностите на еден или повеќе ензими на црниот дроб може да бидат зголемени. Во текот на продолженат терапија со диклофенак, како мерка на претпазливост е индицирано редовно следење на функцијата на црниот дроб.

Доколку нарушувањето на црниот дроб перзистира или се влошува, доколку се развијат клинички знаци или симптоми поврзани со заболување на црниот дроб или во случај на појава на други манифестации (еозинофилија, раш), терапијата со лекот треба да се прекине.

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

Потребна е претпазливост при употреба на диклофенак кај пациенти со хепатална порфирија, бидејќи може да предизвика напад.

Ренални ефекти

Бидејќи при употребата на НСАИЛ вклучувајќи го и диклофенак, се пријавени случаи на ретенција на течности и едеми, се препорачува посебна претпазливост кај пациентите со намалена срцева функција или функцијата на бубрезите, со хипертензија во анамнезата, кај постарите лица, кај пациентите кои истовремено се на терапија со диуретици или препарати кои имаат значително дејство на функцијата на бубрезите и кај пациентите со значајно намален волумен на екстрацелуларна течност од било која етиологија (пр. пред или после големи хируршки зафати) (видете дел (4.3)). Во такви случаи доколку се користи диклофенак, како мерка на претпазливост се препорачува следење на бубрежната функција.

По прекинувањето на терапијата обично доѓа до опоравување.

Дерматолошки нарушувања

Како и при употреба на други НСАИЛ, во текот на употребата на диклофенак многу ретко може да дојде до појава на сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов



синдром и токсична епидермална некролиза (видете дел 4.8).

Најголем ризик постои на почетокот на терапијата; почетокот на реакцијата кај повеќето пациенти се манифестира во текот на првиот месец од терапијата. При појава на исип, мукозни лезии или други знаци за хиперсензитивност, треба да се прекине терапијата со диклофенак.

Системски лупус еритематозус (SLE) и комбинирани болести на сврзното ткиво

Кај пациентите со системски лупус еритематозус (SLE) и комбинирани заболувања на градивното ткиво, постои зголемен ризик од асептичен менингитис (видете дел 4.8).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Пациентите со конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA класа I) и со значајни ризик фактори (пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус и пушење) за развој на кардиоваскуларни настани би требало да се лекуваат со диклофенак само после внимателна проценка.

Со оглед на тоа што кардиоваскуларните ризици поради употреба на диклофенак може да се зголемат со зголемувањето на дозата и траењето на терапијата, лекот би требало да се користи најкратко можно време во најниската ефективна дневна доза. Периодично би требало повремено да се разгледа потребата од терапијата и одговорот на пациентот на терапијата.

Неопходен е соодветен мониторинг кај пациенти со позитивна анамнеза на хипертензија и/или конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA класа I) со оглед дека се забележани случаи на ретенција на течности и едеми во текот на употребата на НСАИЛ вклучувајќи го и диклофенакот.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци доследно укажуваат дека употребата на диклофенак, посебно во високи дози (150 mg на ден) и во подолг временски период, била поврзана со зголемен ризик од артериски настани (пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар). За да се минимизира можниот ризик од појава на несакани дејства кај пациентите кои земаат НСАИЛ, посебно кај пациентите со кардиоваскуларни ризик фактори, потребно е да се користи најмалата можна доза во што најкратко можно време.

Пациентите треба да се предупредат на евентуалната појава на знаци и симптоми за сериозни артериотромботични настани (пр. болки во градите, отежнато дишење, слабост, неразбирлив говор) кои може да се јават без претходно предупредување. Пациентите треба да се предупредат веднаш да го информираат лекарот во случај на вакви настани.

Хематолошки ефекти

При долготрајна употреба на диклофенак се препорачува редовна контрола на крвната слика. Како и со другите НСАИЛ, диклофенак може реверзибилно да ја инхибира агрегацијата на тромбоцити. Се советува посебна претпазливост и следење на пациенти со нарушена хемостаза.



Долготрајна терапија

Кај сите пациенти на долготрајна терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови, како мерка на претпазливост, мора да бидат подложени мониторинг за процена на бубрежната функција, хепаталната функција (може да дојде до пораст на хепаталните ензими) и хематолошките параметри. Овие мерки се посебно занчајни кај постарите пациенти.

Респираторни нарушувања

Се советува претпазливост и спремност за брзо реагирање кај пациенти со бронхијална астма, сезонски алергиски ринитис, оток на назалната слузокожа (назални полипи), хронична опструктивна белодробна болест или хронични инфекции на респираторниот тракт (посебно доколку се поврзани со алергиски ринитис), поради почестата појава на несакани дејства на НСАИЛ (како што се егзацербација на астма, Quincke-ов едем и уртикарија) кај овие пациенти. Претпазливост е потребна и кај пациенти кои се алергични на други лекови (промена на кожата, пруритус или уртикарија).

Нарушување на фертилноста кај жените

Употребата на диклофенак натриум кај жените може да предизвика нарушување на фертилитетот и не се препорачува кај жени кои пробуваат да забременат. Кај жените со компликации околу зачнувањето или кај кои се бараат знаци за неплодност, се советува прекинување на терапијата со диклофенак натриум (видете дел 4.6).

Пациентите со ретки наследни заболувања на неподносливост на галктоза, Lapp лактаза дефицит или глукозно галактозна малапсорбција, не смеат да го користат овој лек.

FDC Yellow N°6 (E110, C.I. 15985) боите, може да предизвикаат алергиска реакција.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Подолу наведените реакции ги вклучуваат и оние регистрирани при употреба на диклофенак во сите фармацевтски форми.

Литиум: при истовремена употреба, диклофенак може да доведе до зголемување на концентрацијата на литиум, поради што се препорачува редовно следење на концентрацијата на литиум во серум..

Дигоксин: при истовремена употреба, диклофенак може да ја зголеми концентрацијата на дигоксин во плазмата. Се препорачува следење на концентрацијата на дигоксин во серум.

Срцеви гликозиди: истовремената употреба на срцеви гликозиди и НСАИЛ може да ја влошат срцевата инсуфициенција, да ја намалат гломеруларната филтрација и да ја зголеми концентрацијата на гликозиди во плазмата.



Диуретици и антихипертензивни лекови: како и другите НСАИЛ, при истовремената употреба, диклофенак може да го намали антихипертензивното дејство на диуретиците и антихипертензивните лекови (пр. бета блокатори, АКЕ инхибитори) поради инхибицијата на синтезата на вазодилаторните простагландини. Се препорачува претпазливост при нивна истовремена употреба и периодично следење на крвниот притисок, посебно кај постарите лица. Пациентите треба да бидат адекватно хидрирани. Се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на терапијата и периодично после тоа, посебно при истовремена употреба на диуретици и АКЕ инхибитори поради зголемениот ризик од нефротоксичност.

Лекови за кои е познато дека предизвикуваат хиперкалиемија: Истовремената употреба со лекови кои штедат калиум (диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм) може да доведе до зголемување на концентрацијата на калиум, поради што се препорачува редовно следење на концентрациите на калиум во серум (видете дел 4.4).

Антикоагулантни лекови и инхибитори на агрегацијата на тромбоцити: се препорачува претпазливост и редовно следење на пациентите поради зголемен ризик од крварења (видете дел 4.4). Иако клиничките испитувања не укажуваат дека диклофенак влијае на дејството на антикоагулансите, постојат изолирани извештаи за зголемен ризик од крварење кај пациенти кои истовремено користат диклофенак и антикоагулантна терапија (видете дел 4.4). Поради тоа, за да се биде сигурен дека не е потребно прилагодување на дозата на антикоагулантната терапија, потребно е внимателно следење на пациентите. Како и кај другите НСАИЛ, диклофенак во големи дози, може реверзибилно да ја инхибира агрегацијата на тромбоцити.

Други НСАИЛ, вклучувајќи и селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 и кортикостероиди: истовремената употреба на диклофенак и други НСАИЛ или кортикостероиди може да ја зголеми фреквенцијата на гастроинтестинални несакани дејства (крварење и улцерации) (видете дел 4.4). Треба да се избегнува истовремена употреба на два или повеќе лекови од групата на НСАИЛ (видете дел 4.4).

Селективни инхибитори на превземањето на серотонин: истовремената употреба на НСАИЛ и селективни инхибитори на превземањето на серотонин може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални крварења (видете дел 4.4).

Антидијабетици: клиничките студии покажале дека диклофенак може да се дава истовремено со перорални антидијабетици без да влијае на нивното клиничко дејство. Меѓутоа, во изолирани случаи, при истовремена употреба со овие лекови може да дојде до појава на хипогликемија и хипергликемија што налага прилагодување на дозата на хипогликемикот. Од тие причини, препорачливо е следење на гликемијата при истовремена употреба на овие лекови.



Метотрексат: диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат, што го зголемува нивото на метотрексат во плазмата. Се препорачува претпазливост доколку НСАИЛ, вклучувајќи и диклофенак се употребуваат во рамките на 24 часа пред или после употребата на метотрексат, бидејќи може да дојде до зголемување на концентрациите на метотрексат во плазмата и зголемување на неговата токсичност. Пријавени се случаи на тешка токсичност кога метотрексат и други НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак биле давани во временско растојание помало од 24 часа. Оваа интеракција настанува како последица на акумулација на метотрексат поради намалена ренална екскреција во присуство на НСАИЛ.

Циклоспорин: како и другите НСАИЛ, и диклофенак може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспоринот поради дејството на простагландините во бубрезите. Поради тоа се препорачува употреба на помали дози на диклофенак кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин.

Такролимус: можно е зголемување на ризикот од нефротоксичност при истовремена употреба на НСАИЛ и такролимус. Тоа може да биде посредувано преку реналната антипростагландинска активност на НСАИЛ и инхибиторот на калцинеурин.

Хинолонски антибактериски лекови: како последица на интеракцијата помеѓу НСАИЛ и хинолонските антибиотици може да се јават конвулзии. Конвулзиите може да се јават кај пациентите со или без претходни епилептични напади или конвулзии. Се препорачува посебна претпазливост при употреба на хинолонски антибиотици кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ.

Фенитоин: кога се употребува истовремено фенитоин со диклофенак, се препорачува следење на концентрацијата на лековите во плазмата, поради очекуваното зголемување на експозицијата на фенитоин.

Холестипол и холестирамин: овие лекови може да ја одложат или намалат апсорбцијата на диклофенак. Поради тоа, се препорачува примена на диклофенак најмалку еден час пред или 4-6 часа по употребата на холестипол/холестерамин.

Мифепристон: нестероидните антиинфламаторни лекови не би требало да се користат 8-12 дена по употребата на мифепристон, бидејќи доведуваат до намалување на неговиот ефект.

Јаки CYP2C9 инхибитори: се препорачува претпазливост во случај кога истовремено се препишуваат диклофенак и јаки CYP2C9 инхибитори (како што се сулфапиразон и вориконазол), што може да доведе до значајно зголемување на плазматските концентрации и експозиција на диклофенак поради инхибицијата на метаболизмот на диклофенак.



4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ*Бременост*

Инхибицијата на синтеза на простагландини може негативно да влијае на бременоста и/или ембрио-феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од абортус или срцеви малформации и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик од кардиоваскуларни малформации е зголемен за помалку од 1% до најмногу 1.5%.

Се верува дека ризикот расте со зголемувањето на дозата и продолжувањето на терапијата. Кај животни, употребата на инхибитори на синтеза на простагландини довела до пре- и пост-имплантационен губиток и ембриофетален леталитет.

Покрај тоа, кај животните кои во текот на органогенезата примале инхибитор на синтезата на простагландини е регистрирано зголемување на инциденцата на разни малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни малформации. Доколку диклофенак се користи кај жени кои пробуваат да забременат, или во текот на првиот триместар, треба да се дава најниската можна доза, а времетраењето на терапијата да биде колку што е можно пократко.

Во текот на третиот триместар од бременоста, сите инхибитори на синтезата на простагландини можат:

- кај фетусот да доведат до:
 - Кардиопулмонална токсичност (со предвременно затварање на ductus arteriosus и белодробна хипертензија);
 - Ренална дисфункција, која може да доведе до ренална инсуфициенција со олигохидроамнион;
- кај мајката и неонатусот, на крајот од бременоста да доведат до:
 - можно продолжување на времето на крварење, антиагрегционен ефект, кој може да се јави и при мали дози;
 - инхибиција на контракцијата на утерусот, што може да доведе до продолжено или одложено породување.

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

Лактација

Како и другите НСАИЛ, диклофенак се излучувале во млекото на доилката во мали количина. Поради тоа, за да се избегнат несакани дејства кај новороденчето, не се препорачува употреба на диклофенак во текот на доењето (видете дел 5.2)..

Фертилитет кај жени

Како и при употребата на другите НСАИЛ, употребата на диклофенак може да влијае на можноста за забременување кај жените, поради што не се препорачува употреба на овој лек кај жени кои планираат да забременат. Кај жените кои имаат проблем со



забременување, треба да се разгледа можноста за прекинување на терапијата со овој лек (видете дел 4.4).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Во текот на употребата на диклофенак може да дојде до нарушување на видот, замаеност, вртоглавица, сомноленција и други нарушувања на централниот нервен систем, поспаност или замор. Доколку се јават наведените симптоми, пациентите не треба да управуваат со моторно возило и да ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства на диклофенак се класифицирани по органски систем и фреквенцијата на јавување на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната фреквенција (не може да се определи од достапните податоци).

Наведените несакани дејства се однесуваат на диклофенак таблети и други форми на диклофенак за краткотрајна и долготрајна употреба.

Табела 1.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Многу ретко	тромбоцитопенија, леукопенија, анемија (вклучувајќи хемолитичка и апластична анемија) и агранулоцитоза
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретко	хиперсензитивни реакции, анафилактичка и анафилактоидна реакција (вклучувајќи хипотензија и шок).
Многу ретко	ангионевротски едем (вклучувајќи фацијален едем)
Психијатриски нарушувања	
Многу ретко	дезориентација, депресија, инсомнија, ноќни кошмари, иритабилност, психотични нарушувања.
Нарушувања на нервиот систем	
Често	главоболка, вртоглавица
Ретко	сомноленција, замор
Многу ретко	парестезии, нарушено памтење, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушен вкус, цереброваскуларни настани.
Непозната фреквенција	конфузија, халуцинации, нарушувања во сензациите, малаксаност
Нарушувања на очите	
Многу ретко	нарушен вид, диплопија, заматен вид.



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

Непозната фреквенција	оптички невритис.
Нарушувања на увото и центарот за рамнотежа	
Често	вертиго
Многу ретко	тинитус, оштетување на слухот.
Кардиолошки нарушувања	
Многу често	палпитации, болки во градите, срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт.
Васкуларни нарушувања	
Многу ретко	хипертензија, хипотензија, васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретко	астма (вклучувајќи диспнеа)
Многу ретко	Пнеумонитис.
Гастроинтестинални нарушувања	
Често	мачнина, повраќање, дијареа, диспепсија, абдоминална болка, флатуленција и анорексија.
Ретко	гастритис, гастроинтестинални крвавења, хематемеза, крвава дијареа, мелена, гастроинтестинални улкуси со или без крвавење или перфорација (понекогаш со фатален исход, особено кај постари лица)
Многу ретко	колитис (вклучувајќи хеморагичен колитис и егзацербација на улцеративен колитис или Chron-ова болест), опстипација, стоматитис (вклучувајќи улцеративен стоматитис), глоситис, езофагеални нарушувања, интестинални стриктури, панкреатитис.
Хепатобилијарни нарушувања	
Често	зголемени трансаминази
Ретко	Хепатитис, жолтица, хепатални нарушувања.
Многу ретко	фулминантен хепатитис, хепатална некроза, хепатална инсуфициенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Често	раш
Ретко	уртикарија
Многу ретко	булозен дерматитис, екзем, еритем, мултиформен еритем, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некртолиза (Lyell-ов синдром), ексфолијативен дерматитис, паѓање на косата, фотосензитивна реакција на кожата, пурпура вклучувајќи и алергична пурпура, пруритус.
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	
Многу ретко	акутна бубрежна инсуфициенција, хематурија, протеинурија, нефротски синдром, интерстицијален нефритис, ренална папиларна некроза.
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	
Ретко	едем
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојаката	
Многу ретко	импотенција



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци конзистентно укажуваат дека употребата на диклофенак, посебно во големи дози (150 mg на ден) и во подолг временски период, е поврзана со зголемен ризик од артериски тромботички настани (пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар) (видете дел 4.3 и дел 4.4).

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на сомневање на несакано дејство после добивањето на дозволата за лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот ризик/корист од лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомневање за несакано дејство на овој лек до Националниот Центар за фармаковигиланца на Р. Македонија и Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Не постои типична клиничка слика на предозирање со диклофенак. Предозирањето може да предизвика симптоми како што се главоболка, мачнина, повраќање, болка во епигастриумот, гастроинтестинално крвавење, дијареја, вртоглавица, дезориентација, експитација, кома, поспаност, тинитус, несвестица или конвулзии. Во случај на сигнификантно предозирање, можни се акутна ренална инсуфициенција и оштетување на црниот дроб.

Тераписки мерки

Тераписките мерки при акутно труење со НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, се состои од супортивни мерки и симптоматска терапија. Супортивните мерки и симптоматската терапија треба да се применуваат кај компликации како што се хипотензија, ренална инсуфициенција, конвулзии, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија.

Специфичните мерки како што се форсирана диуреза, дијализа или хемоперфузија веројатно не помагаат во отстранувањето на НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, поради високиот процент на врзување за протеините и екстензивниот метаболизам.

По ингестија на потенцијално токсична доза може да се примени активен јаглен, додека по ингестија на доза потенцијално опасна по живот може да се примени гастрична деконтаминација (на пример, повраќање, гастрична лаважа).

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

Фармакотерапевтска група: Нестероидни антиинфламаторни и антиревматски лекови.

АТС Код: M01AB05

Механизам на дејство

Лекот Rapten Duo е нестероиден лек со со значајно антиинфламаторно и аналгетско дејство. Диклофенак е инхибитор на синтезата на простагландини (циклооксигенази),

Диклофенак натриум *In vitro* во концентрации еквивалентни на оние кај хуманата популација, не ја нарушува синтезата на протеоглигани во рскавицата.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

После перорална апликација, диклофенак брзо и целосно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт.

После апликацијата на лекот прво се ослободува лекот од првиот слој (кој содржи 25 mg диклофенак) и максималните концентрации во плазмата се постигнуваат после 1-4 часа. Од вториот слој продолжено се ослободуваат 50 mg диклофенак во тек на 6 и повеќе часа, што овозможува долготраен ефект (12-24 часа).

Храната не влијае на апсорпцијата на лекот.

По перорална апликација на двослојната таблета Rapten Duo доаѓа до брзо ослободување на диклофенакот од првиот слој, после што следи негово продолжено ослободување од вториот слој, па на тој начин е овозможено дозирање на лекот од еднаш на ден.

Дистрибуција

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

Диклофенак добро се дистрибуира во синовијалната течност, каде што максималните концентрации се измерени после 2-4 часа. Полувремето на елиминација од синовијалната течност изнесува 3 до 6 часа. Два часа по постигнувањето на максималните концентрации во плазмата, во синовијалната течност се забележани поголеми концентрации на диклофенак за разлика од плазмата во траење и до 12 часа.

Диклофенак, во ниски концентрации (100 ng/ml) е детектиран во мајчиното млеко кај една доилка. Проценето е дека количината на лекот која ќе дојде до доенчето преку мајчиното млеко е еквивалентна на доза од 0.03 mg/kg/ден (видете дел 4.6).

Метаболизам

Биотрансформацијата на лекот се одвива во помал де со глукуронидација и во поголем дел со хидроксилација и метоксилација, после што настануваат фенолни метаболити од кои најголем дел се конвертираат во коњугати со



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

глукуронската киселина. Два фенолни метаболити се биолошки активни, но во помала мера во споредба со самиот диклофенак.

Елиминација

Вкупниот плазматски клиренс на диклофенак изнесува 263 ± 56 ml/min. Полувремето на елиминација од плазмата изнесува 1-2 часа. Четири метаболити, вклучувајќи и два активни, исто така имаат кратко полувреме на елиминација, кое изнесува 1-3 часа.

Приближно 60% од внесената доза се излачува преку бубрезите во форма на глукуронски метаболити, кои исто така во поголем дел се конвертираат во глукуронски коњугати. Помалку од 1% се излачува во непроменета форма. Остатокот се излачува во форма на метаболити преку жолчката и фецесот.

Посебни категории на пациенти

Постари лица: нема податоци дека староста на пациентот влијае на ресорпцијата, метаболизмот или елиминацијата на диклофенак, иако кај 5 постари пациенти, после интравенско дозирање на диклофенак во траење од 15 минути се забележани плазматски концентрации за 50% повисоки во однос на здравите млади испитаници.

Пациенти со оштетена ренална функција: Кај пациенти со оштетена ренална функција, при вообичаена шема на дозирање, не треба да се очекува акумулација на непроменетата форма на лекот во плазмата. Кога клиренсот на креатинин е помал од 10 ml/min, нивото на метаболитите во состојба на динамична рамнотежа во плазмата е теоретски приближно 4 пати поголем отколку кај лицата со нормална бубрежна функција. Без оглед на тоа, главниот пат на елиминација на метаболитите се одвива преку жолчката.

Пациенти со хепатални заболувања: Кај пациенти со роничен хепатитис или компензирана цироза на црниот дроб, кинетиката и метаболизмот не се разликуваат од пациентите со нормална бубрежна функција.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Нема наведени податоци.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Скроб, пченкарен

Лактоза монохидрат

Натриум скробгликолат (тип А)

Akryl-eze, white (метакрилна киселина кополимер; титан диоксид; талк;



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

триетил цитрат; силициум диоксид, колоиден, безводен; натриум хидроген карбонат; натриум лаурил сулфат)
Симетикон емулзија
Силициум диоксид, колоиден, безводен
Хипромелоза
Магнезиум стеарат
Боја: FD Yellow N°6 (E110 C.I. 15985).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да чува на температура до 25°C, во оригинално пакување, заради заштита од светлина.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Внатрешно пакување: блистер (PVC/PVdC/Al) со 10 таблети со модифицирано ослободување.
Надворешно пакување: сложива картонска кутија во која се наоѓаат три блистера со по 10 таблети со модифицирано ослободување и упатство за употреба на лекот.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Целокупната неискористена количина од лекот или отпаден материјал после неговата употреба треба да се отстрани во склад со важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Производител

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р.Србија

Носител на одобрението за ставање во промет

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје,
Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



Rapten Duo

Таблета со модифицирано ослободување

**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА
ОДОБРЕНИЕТО**

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември 2016.

