ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Naklofen duo – Наклофен дуо 75 mg тврди капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда капсула содржи 75 mg диклофенак натриум (25 mg како гастро-резистентни пелети, 50 mg како пелети со продолжено ослободување).

Ексципиенси со познато дејство:
- сахароза: 88,32 mg/капсула
- натриум: 5,48 mg/капсула

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула
Телото на капсулата е со бело боја, а капачето на капсулата е сино. Капсулите се исполнети со пелети со бела до кремаста боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Наклофен дуо е индициран кај возрасни и деца на возраст над 14 години

Заболувања кај кои што се потребни анти-инфламаторни дејства и/или ослободување од болка:
- воспалителни ревматски заболувања: ревматоиден артритис, спондилоартритис, хроничен јувенилен артритис, други видови на артритиси
- дегенеративен ревматизам на зглобовите и 'рбетот: остеоартритис, спондилоза
- артритиси предизвикани од кристализација: гихт и псевдогихт
- вонзглобен ревматизам: периартритис, бурзитис, миозитис, тендинитис, синовитис
- други воспалителни и болни состојби на мускулоскелетниот систем

Како аналгетик, Наклофен дуо се употребува при повреди на мекото ткиво, по породувањето доколку мајката не дои, кај примарната и секундарната дисменореја, при различни видови стоматолошки интервенции, по оперативен зафат и при ренални и билијарни колики.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање
Терапијата може да се состои од само една форма на лекот или од комбинација, но вкупната дневна доза од 150 mg треба да биде земена во предвид.

Возрасни	Дневна доза	
	Иницијална терапија	Терапија на одржување

Капсули (75 mg)	2 x 1 капсула	1 капсула

Кога симптомите се многу тешки (особено наутро), пациентот може, во краток временски период, да ја земе целата дневна доза на Наклофен дуо капсулите (2 капсули) одеднаш.

Несаканите дејства може да се минимизираат со користење на најниска ефикасна доза во најкраток временски интервал потребен за контрола на симптомите (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација
Лекот Наклофен дуо не е погоден за употреба кај деца на возраст до 14 години.

Начин на употреба
Капсулите треба да се голтнат цели со малку течност, за време на оброкот или веднаш по оброкот.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во точка 6.1.
- Како и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), диклофенак е контраиндициран кај пациенти кај кои хиперсензитивноста на салицилати и други нестероидни анти-инфламаторни лекови се манифестира како бронхијална астма, уртикарија и ринитис.
- Тешко хепатално или ренално нарушување (погледнете во точка 4.4).
- Последниот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.6).
- Активен гастричен или интестинален улкус, крвавење или перфорација.
- Историја на гастроинтестинално крвавење или перфорација поврзани со претходна терапија со НСАИЛ.
- Активен, или историја на рекурентен пептичен улкус/хеморагија (две или повеќе епизоди на докажана улцерација или крвавење).
- Постоечка конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV), исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест.
- Деца на возраст до 14 години.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо
Несаканите дејства може да се минимизираат со користење на најниска ефикасна доза во најкраток временски интервал кој е потребен за контрола на симптомите (погледнете во точка 4.2 и подолу во Гастроинтестинални и Кардиоваскуларни ризици).

Се препорачува внимание кај постарите лица поради основните здравствени причини. Особено, се препорачува употреба на најниската ефикасна доза кај стари изнемоштени пациенти или кај пациенти со мала телесна тежина.

Како и со другите НСАИЛ, во ретки случаи може да дојде до појава на алергиски реакции, вклучувајќи и анафилактички/анафилактоидни реакции при употребата на диклофенак без претходно изложување на лекот. Хиперсензитивните реакции може исто така да прогредираат во Коунисов синдром, сериозна алергиска реакција која може да резултира со миокарден инфаркт. Симптомите на овие реакции може да вклучат болка во градите која настанува како асоцијација со алергиска реакција на диклофенак.

При инфективните болести треба да бидат земени во предвид анти-инфламаторните и антипиретичките дејства на диклофенак натриум, затоа што тие може да ги прикријат симптомите на овие болести.

Треба да се избегнува истовремена употреба на лекот Наклофен дуо со други нестероидни анти-инфламаторни лекови, вклучувајќи ги и селективните циклооксигеназа-2 инхибитори, поради отсуството на било какви докази за korиста од истовремената терапија и за потенцијалот за појава на дополнителни несакани дејства.

Гастроинтестинални дејства

Гастроинтестинално крвавење, улцерација или перфорација, кои можат да бидат фатални, се пријавени со сите НСАИЛ во било кое време во текот на лекувањето, со или без предупредувачки симптоми или претходна историја на сериозни гастроинтестинални настани. Општо земено тие имаат потешки последици кај постарите лица. Кога ќе се појави гастроинтестинално крвавење или улцерација кај пациенти кои примаат диклофенак, терапијата со лекот треба да се прекине.

НСАИЛ, вклучително диклофенак, може да биде асоциран со зголемен ризик за гастроинтестинално истекување како резултат на гастро-интестинална анастомоза. Препорачано е блиско медицинско следење и претпазливост кога се употребува диклофенак по гастро-интестинален оперативен зафат.

Како и со другите НСАИЛ, неопходен е близок медицински надзор и треба да се обрне особено внимание кога диклофенак им се препишува на пациенти со симптоми кои укажуваат на гастроинтестинални (ГИ) нарушувања или со историја која укажува на улцерација, крвавење или перфорација на желудникот или цревата (погледнете во точка 4.8).

Ризикот од појава на гастроинтестинално крвавење, улцерација или перфорација е поголем со зголемувањето на дозите на НСАИЛ кај пациенти со историја на улкус, особено ако се компликувал со крвавење или перфорација (погледнете во точка 4.3) и кај постарите лица. Кај постарите лица постои зголемена честота на појава на несакани дејства на НСАИЛ, особено на гастроинтестинално крвавење и перфорација, кои можат да бидат фатални.

За да се намали ризикот од гастроинтестинална токсичност кај пациенти со историја на улкус, особено ако се компликувал со крвавење или перфорација, како и кај постарите лица, третманот треба да се иницира и да се одржува со најниската ефикасна доза.

Кај овие пациенти треба да се смета на комбинирана терапија со заштитни агенси (на пример мисопростол или инхибитори на протонската пумпа), а истото важи и за пациентите кои имаат потреба од истовремена ниска доза на аспирин или на други лекови кои го зголемуваат гастроинтестиналниот ризик (погледнете подолу и во точка 4.5).

Пациентите со историја на гастроинтестинална токсичност, особено постарите, треба да пријават појава на било какви невообичаени абдоминални симптоми (посебно гастроинтестинално крвавење), особено во почетните фази на терапијата. Потребна е претпазливост и кај пациентите кои истовремено примаат лекови кои го зголемуваат ризикот од појава на улцерации или крвавење, како што се системските кортикостероиди, антикоагулансите (како што е варфарин), селективните серотонински ре-аптејк инхибитори или анти-тромбоцитните агенси (како што е аспирин) (погледнете во точка 4.5).

Потребен е близок медицински надзор и внимание кај пациенти со историја на

гастроинтестинални заболувања (улцеративен колитис, Кронова болест), затоа што нивната состојба може да се влоши (погледнете во точка 4.8).

Хепатални дејства
Потребен е близок медицински надзор кога диклофенак им се препишува на пациенти со нарушена функција на црниот дроб, затоа што нивната состојба може да се влоши.

Како и со другите НСАИЛ, при употребата на диклофенак може да се зголемат вредностите на еден или повеќе ензими на црниот дроб. За време на продолжен третман со диклофенак, како мерка на претпазливост се препорачува редовно следење на функцијата на црниот дроб. Ако продолжат или се влошат абнормалните резултати од тестовите на хепаталната функција, ако се развијат клинички знаци или симптоми на заболување на црниот дроб, или ако дојде до појава на други манифестации (на пример, еозинофилија, исип), терапијата со диклофенак треба да се прекине. При употребата на диклофенак може да дојде до појава на хепатит без продромални симптоми.

Потребно е внимание кога диклофенак се користи кај пациенти со хепатална порфирија, затоа што може да предизвика напад.

Ренални дејства
За време на терапијата со НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, биле пријавени случаи на задржување на течности и едем, затоа потребно е особено внимание кај пациенти со нарушена срцева или бубрежна функција, со историја на хипертензија, кај постари лица, кај пациенти кои се на истовремена терапија со диуретици или лекови кои може значително да и влијаат на бубрежната функција и кај пациенти со значително намалување на екстрацелуларниот волумен поради било која причина, на пример, пред или по голем оперативен зафат (погледнете во точка 4.3). Во овие случаи како мерка на претпазливост при користење на диклофенак се препорачува следење на бубрежната функција. Прекинот на терапијата обично е проследен со враќање на состојбата пред терапијата.

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни дејства
Потребно е внимание пред започнувањето на третманот кај пациенти со историја на хипертензија и/или срцева слабост, затоа што биле пријавени задржување на течности и едем, поврзани со терапијата со неселективни НСАИЛ.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат на тоа дека употребата на диклофенак (особено при високи дози (150 mg дневно и при долготраен третман) може да биде поврзана со малку зголемен ризик од појава на настани поврзани со артериска тромбоза (на пример миокарден инфаркт или мозочен удар).

Пациенти кај кои постојат ризик фактори за појава на кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), треба да се лекуваат со диклофенак само по внимателно разгледување.

Поради тоа што кардиоваскуларните ризици на диклофенак може да се зголемат со зголемувањето на дозата и на времетраењето на изложеноста, треба да се користи најниска ефикасна доза во најкраток временски интервал. Потребата на пациентот за ублажување на симптомите и одговорот на терапијата треба да се разгледуваат периодично.

Пациентите треба да бидат внимателни за знаци и симптоми за сериозни артериотромботични настани (на пример болка во градите, губење на здивот, слабост, нејасен говор), кои што можат да настанат без претходно предупредување. Пациентите треба да се советуваат во случај на појава на вакви дејства веднаш да се советуваат со лекар.

Дејства врз кожата и поткожното ткиво
Многу ретко биле пријавени сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnso-ов синдром, токсична епидермална некролиза и генерализирана булозна фиксна ерупција од лекот, поврзани со употребата на диклофенак (погледнете во точка 4.8). По се изгледа кај пациентите постои најголем ризик од појава на овие несакани дејства на почетокот на терапијата, во најголемиот број случаи несаканото дејство започнува да се манифестира во првиот месец од третманот. Употребата на лекот Наклофен дуо треба да се прекине при првата појава на исип на кожата, мукозни лезии или друг знак на хиперсензитивност.

Хематолошки дејства
Употреба на лекот Наклофен дуо се препорачува само за краткотрајна терапија. За време на продолжена терапија со диклофенак, како и со другите НСАИЛ, се препорачува следење на крвната слика.

Како и со другите НСАИЛ, диклофенак може привремено да ја инхибира тромбоцитната агрегација. Пациентите со нарушувања на хемостазата треба да бидат внимателно следени.

Претходно постоечка астма
Кај пациенти со астма почеста е појавата на сезонски алергиски ринитис, отекување на назалната мукоза (на пр. назални полипи), хронични опструктивни белодробни болести или хронични инфекции на респираторниот тракт (особено ако се поврзани со симптоми слични на алергиски ринитис), реакции на НСАИЛ, како што се егзацербации на астма (т.н. нетолеранција на аналгетици / аналгетски предизвикана астма), Квинкеов едем или уртикарија отколку кај другите пациенти. Затоа, кај овие пациенти се препорачуваат посебни мерки на претпазливост (подготвеност за итни случаи). Ова важи и за пациентите кои се алергични на други супстанции, на пример, кои се проследени со реакции на кожата, пруритус или уртикарија.

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Наклофен дуо
Лекот Наклофен дуо содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни нарушувања на нетолеранција на фруктоза, гликозно-галактозна малапсорпција или недостаток на сахароза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по капсула, што во основа значи дека ‘не содржи натриум’.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Литиум: Ако се користат истовремено, диклофенак може да ги зголеми плазматските концентрации на литиум. Се препорачува следење на нивото на литиум во серумот.

Дигоксин: Ако се користат истовремено, диклофенак може да ги зголеми плазматските концентрации на дигоксин. Се препорачува следење на серумското ниво на дигоксин.

Диуретици и антихипертензивни лекови: Како и со другите НСАИЛ, истовремената употреба на диклофенак со диуретици или антихипертензивни лекови (на пример, бета-блокатори, ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори (АКЕ инхибитори)) може да предизвика намалување на нивното антихипертензивно дејство. Поради тоа, оваа комбинација треба да се администрира со претпазливост и треба периодично да се следи крвниот притисок на пациентите, особено на постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се земе во предвид следење на бубрежната функција по започнувањето на

истовремената терапија, а потоа периодично, особено при употребата на диуретици и АКЕ инхибитори, поради зголемениот ризик од нефротоксичност.

Лекови за кои е познато дека предизвикуваат хиперкалемија
Истовремената терапија со лекови кои штедат калиум, циклоспорин, такролимус или триметоприм, може да биде поврзана со зголемување на нивоата на серумскиот калиум, и поради тоа тие треба често да се следат (погледнете во точка 4.4).

Други НСАИЛ и кортикостероиди: Истовремена употреба на диклофенак и други НСАИЛ или кортикостероиди може да го зголеми ризикот од појава на несакани гастроинтестинални дејства (погледнете во точка 4.4).

Антикоагуланси и анти-тромбоцитни лекови: Се препорачува внимателност, затоа што истовремената администрација може да го зголеми ризикот од појава на крвавење (погледнете во точка 4.4). Иако клиничките испитувања не индицираат дека диклофенак влијае на дејството на антикоагулансите, постојат случаи на зголемен ризик од појава на крвавење кај пациенти кои истовремено примале диклофенак и антикоагулантни лекови. Поради тоа се препорачува внимателно следење на овие пациенти.

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs): Истовремената употреба на системски НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, и SSRIs може да го зголеми ризикот од појава на гастроинтестинално крвавење (погледнете во точка 4.4).

Антидијабетици: Клиничките студии покажаа дека диклофенак може да се користи заедно со перорални антидијабетици без притоа да влијае на нивното клиничко дејство. Сепак, пријавени се изолирани случаи на хипогликемични и хипергликемични дејства, за кои се потребни промени во дозата на антидијабетиците за време на терапијата со диклофенак. Поради оваа причина како мерка на претпазливост при истовремената терапија, се препорачува следење на нивото на гликоза во крвта.

Пробенецид: Лекови кои содржат пробенецид може да го одложат излачувањето на диклофенак.

Метотрексат: Диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат што доведува до зголемување на нивоата на метотрексат. Се препорачува внимателност кога НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, се применуваат во рок од помалку од 24 часа пред или по терапијата со метотрексат, поради тоа што може да дојде до зголемување на концентрациите на метотрексат во крвта и до зголемена токсичност на оваа супстанција.

Циклоспорин: Диклофенак, како и другите НСАИЛ, може да ја зголеми нефротоксичноста на циклоспорин поради дејството на реналните простагландини. Поради тоа, на пациентите што користат циклоспорин тој треба да им се дава во пониски дози, отколку кај пациентите кои не користат циклоспорин.

Кинолонски антибактериски лекови: Постојат изолирани случаи на појава на конвулзии, кои може да се должат на истовремената употреба на кинолони и НСАИЛ.

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

Холестипол и холестирамин: Овие лекови може да предизвикаат задоцнета или намалена апсорпција на диклофенак. Поради тоа, се препорачува диклофенак да се администрира

најмалку еден час пред или 4 до 6 часа по администрацијата на холестипол/холестирамин.

Потентни CYP2C9 инхибитори: Потребна е претпазливост кога се препишува диклофенак заедно со потентни CYP2C9 инхибитори (на пример, сулфинпиразон и вориконазол), затоа што тоа може да доведе до значително зголемување на максималната плазматска концентрација при стабилна состојба и до значително зголемена изложеност на диклофенак, што се должи на инхибицијата на метаболизмот на диклофенак.

4.6 Бременост и лактација

Бременост
Инхибицијата на синтезата на простагландините може негативно да влијае на бременоста и/или ембрио-феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на постоење на зголемен ризик од појава на спонтан абортус и на срцева малформација и гастрошиза по употребата на инхибитори на синтезата на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик од појава на кардиоваскуларни малформации бил зголемен во рамки на помалку од 1% до приближно 1,5%.

Се смета дека ризикот се зголемува со дозата и со времетраењето на терапијата. Кај животните, администрацијата на инхибитори на синтеза на простагландини резултираше со зголемување на загубите пред и по имплантацијата на оплодената јајце клетка и со зголемување на ембрио-феталната смртност.

Покрај тоа, кај животни на кои што им бил даван инхибитор на синтеза на простагландини за време на органо-генетскиот период, биле пријавени зголемени инциденци на различни малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни. Од 20-та недела на бременоста, употребата на диклофенак може да предизвика олигохидрамниос како резултат на фетална ренална дисфункција. Ова може да настане кратко по започнување на терапијата и вообичаено е реверзибилно по прекин на терапијата. Дополнително, постојат извештаи за стеснување на дуктус артериозус последователно на терапија во вториот триместар, што најчесто се враќа во нормала по прекин на терапијата. Затоа, во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, не треба да се дава диклофенак , освен ако е неопходно. Ако диклофенак се користи од страна на жени кои се обидуваат да забременат, или во текот на првиот или вториот триместар од бременоста, дозата треба да биде што е можно пониска, а времетраењето на третманот што е можно пократко. Антенатално следење за олигохидрамниос и стеснување на дуктус артериозус треба да се има во предвид по експозиција на дифклофенак во период од неколку дена од 20 гестациска недела. Диклофенак треба да се прекине доколку се воочи појава на олигохидроамниос или стеснување на дуктус артериозус.

Во текот на третиот триместар од бременоста, сите инхибитори на синтеза на простагландини може да го изложат фетусот на:
- Кардиопулмонална токсичност (предвремено стеснување/затворање на дуктус артериозус и пулмонална хипертензија);
- Ренална дисфункција, која може да прогресира до ренална инсуфициенција со олиго-хидроамниоза (погледнете погоре);

и да ги изложат мајката и новороденчето на крајот на бременоста, на:
- Можно продолжување на времето на крвавење, анти-агрегационо дејство кое може да се појави дури и при многу ниски дози;
- Инхибиција на контракциите што резултира со одложено или пролонгирано породување.

Како резултат на тоа, лекот Наклофен дуо е контраиндициран за време на третиот триместар од бременоста

Доење
Како и другите НСАИЛ, диклофенак во мали количини се излачува во мајчиното млеко. Поради тоа, диклофенак не треба да се употребува за време на доењето, со цел да се избегнат несаканите дејства кај новороденчето.

Плодност
Како 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 жените кои имаат потешкотии при забременувањето или кои подлежат на тестови на плодноста, треба да се земе во предвид повлекување на терапијата со диклофенак.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Наклофен дуо има мало или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.
Пациентите што ќе почувствуваат визуелни нарушувања, вртоглавица, поспаност или други нарушувања на централниот нервен систем додека се на терапија со диклофенак, не треба да возат или да ракуваат со опасни машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се појават во текот на терапијата со диклофенак натриум се класифицирани во следниве групи, според честотата на појавување:
- многу чести (≥1/10)
- чести (≥1/100 до <1/10)
- помалку чести (≥1/1.000 до <1/100)
- ретки (≥1/10.000 до <1/1.000)
- многу ретки (<1/10.000)
- непознати (не може да се пресмета од достапните податоци)

Најчесто забележаните несакани дејства по природа се гастроинтестинални. Може да дојде до појава на пептичен улкус, перфорација или гастроинтестинално крвавење, особено кај постарите лица, кои понекогаш се фатални (погледнете во точка 4.4).

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Анемија (вклучувајќи хемолитичка и апластична анемија), тромбоцитопенија, леукопенија, агранулоцитоза	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност, анафилактички и анафилактоидни реакции (вклучувајќи	Ангионевротски едем (вклучувајќи едем на лицето)	

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
			бронхоспазам, хипотензија и шок)		
Психијатриски нарушувања				Дезориентација, депресија, несоница, кошмари, раздразливост, психотични реакции	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица		Поспаност, замор	Парестезија, нарушена меморија, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушувања на вкусот, цереброваскула реннастан	
Нарушувања на очите				Нарушувања на видот, заматен вид, диплопија	
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	Вертиго			Тинитус, нарушен слух	
Кардијални нарушувања				Палпитации, болка во градите, срцева слабост, миокарден инфаркт	Коунис синдром
Васкуларни нарушувања				Хипертензија, васкулитис	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Астма (вклучувајќи диспнеа)	Пневмонија	
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење, повраќање, дијареја, абдоминална болка, диспепсија, флатуленцијаанорексија	Запек	Гастритис, гастроинтестинално крвавење, хематемеза, хеморагична дијареа, мелена, гастроинтестинални улкуси	Колитис (вклучувајќи хеморагичен колитис и егзацербација на улцеративен колитис или Кронова болест), стоматитис	Исхемичен колитис

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
			со или без крвавење или перфорација	(вклучувајќи улцеративен стоматитис), глоситис, езофагеални нарушувања, нарушувања на цревни структури слични на дијафрагма, панкреатитис	
Хепатобилијарни нарушувања	Покачени нивоа на серумска аминотранс-фераза		Жолтица, асимптоматски хепатитис, акутен хепатитис, активен хроничен хепатитис, хепатоцелуларна некроза, холестаза	Фулминантен хепатитис и хепатална инсуфициенција	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Црвенило		Уртикарија	Булозни ерупции, егзем, еритема, еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), ексфолијативен дерматитис, опаѓање на косата, фотосензитивни реакции, пурпура, алергиска пурпура, пруритус	Фиксна ерупција од лекот, Генерализирана булозна фиксна ерупција од лекот
Ренални и уринарни нарушувања				Ренална инсуфициенција, акутна	

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
				бубрежна инсуфициенција, хематурија, интерстицијален нефритис, нефротски синдром, ренална папиларна некроза, протеинурија	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			Едем		

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат на тоа дека употребата на диклофенак (особено при високи дози (150 mg дневно) и при долготраен третман) може да биде поврзана со малку зголемен ризик од појава на настани поврзани со артериска тромбоза (на пример миокарден инфаркт или мозочен удар) (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Ако се појават сериозни несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корист наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

Симптоми
Не постои типична клиничка слика како резултат на предозирање со диклофенак. Предозирањето може да предизвика симптоми како што се повраќање, гастроинтестинална хеморагија, дијареја, вртоглавица, зуење во ушите или конвулзии. Во случај на сериозно труење, можна е појава на акутна ренална инсуфициенција и оштетување на црниот дроб.

Третман
Третманот на акутното труење со НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, во основа се состои од супортивни мерки и симптоматски третман. Супортивните мерки и симптоматскиот третман треба да се дадат за компликации како што се хипотензија, ренална инсуфициенција, конвулзии, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија.
Посебните мерки како што се форсирана диуреза, дијализа или хемоперфузија најверојатно нема да помагнат во отстранувањето на НСАИЛ, вклучувајќи го и диклофенак, поради високото ниво на поврзаност за протеините и обемниот метаболизам.

Употребата на активен јаглен може да се земе во предвид по ингестијата на потенцијално токсична доза на предозирање, додека гастричната деконтаминација (на пример, повраќање, гастрична лаважа) може да се земе во предвид по ингестијата на преголема доза која е потенцијално опасна по живот.

Не постои специфичен против отров. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство
Диклофенак натриум е нестероиден анти-инфламаторен лек. Тој го инхибира дејството на ензимот циклооксигеназа, на тој начин инхибирајќи ја синтезата на простагландин. За време на терапијата со диклофенак натриум, забележани се намалени нивоа на простагландин во урината, гастричната мукоза и синовијалната течност.

Фармакодинамски дејства
Диклофенак натриум има аналгетски, анти-воспалителни и антипиретски својства. Тој е индициран за лекување на сите видови ревматски заболувања и за ослободување од различни видови на болка.

5.2 Фармакокинетика

<u>Апсорпција</u>
По пероралната администрација, диклофенак натриум многу брзо се апсорбира. Иако апсорпцијата е повисока од 90%, биорасположивоста е приближно 60%, како резултат на прв метаболизам низ хепарот. Кај пероралните форми на диклофенак, максималните серумски концентрации се достигнуваат во рок од 1 до 4 часа, во зависност од видот на лекот.
Поради тоа што диклофенак се апсорбира во дуоденумот и во тенките црева, храната ја намалува брзината на апсорпцијата и го продолжува времето потребно за достигнување на максималните серумски концентрации на активната супстанција. Иако храната ја намалува брзината на апсорпција, таа не го намалува нејзиниот обем. По повторена администрација, храната нема влијание на серумските нивоа на диклофенак.

<u>Дистрибуција</u>
99% од диклофенак се врзува за серумските протеини, најмногу за албумините.
Диклофенак натриум брзо навлегува во синовијалната течност, каде што достигнува 60 до 70% од вредностите на серумските концентрации. Три до шест часа по администрацијата, концентрациите на активната супстанција и на метаболитите во синовијалната течност се повисоки отколку во серумот. Диклофенак натрум побавно се екскретира од синовијалната течност отколку од серумот.

<u>Биотрансформација и елиминација</u>
Биолошкиот полуживот на диклофенак изнесува 1 до 2 часа. При лесни бубрежни или хепатални оштетувања тој останува непроменет.
Практично диклофенак натриум скоро целосно се метаболизира во хепарот, најмногу преку хидроксилација и метоксилација. Приближно 70% од диклофенак се излачува преку урината во вид на фармаколошки неактивни метаболити. Само 1% од лекот се екскретира во halt неметаболизирана форма. Остатокот од метаболитите се екскретираат преку жолчката и

фецесот.
Нема значителни промени во апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и екскрецијата кај постарите пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност кај различни видови на животни не покажаа некоја особена осетливост. Во зависност од начинот на апликација и полот на животните, утврдени се следните вредности на LD_{50}: помеѓу 116 и 470 mg диклофенак натриум/kg телесна тежина кај глувци, помеѓу 80 и 196 mg диклофенак натриум/kg телесна тежина кај стаорци, приближно 100 mg диклофенак/kg телесна тежина кај зајаци и 50 mg диклофенак натриум/kg телесна тежина кај кучиња. Вредноста на LD_{50} кај мајмуни изнесувала 3200 mg диклофенак натриум/kg телесна тежина.
Студии за хронична токсичност биле извршени кај стаорци и кучиња. При токсични дози т.е. дози над 0,5 или 2,0 mg/kg телесна тежина (во зависност од видот на животните), била забележана појава на гастроинтестинални улкуси и промена на бројот на еритроцити и леукоцити.
Во долготрајните студии за карциногеност кај глувци и стаорци (до 2 mg диклофенак натриум/kg телесна тежина/дневно), не било забележано значајно покачување на инциденцата на појава на тумори. Исто така не било забележано мутагено дејство на лекот.
Ембриотоксичноста и тератогеноста на диклофенак натриум биле испитувани кај стаорци, глувци и зајаци. Биле забележани ретардација во развојот и смрт на фетусот, но само во случаите кога испитуваните примероци примале токсични дози од активната супстанција. Не биле пронајдени промени. Забележано е продолжување на гестацискиот период и на времето на породување. Не биле утврдени негативни дејства на диклофенак врз фертилитетот.
Студиите за акутна токсичност кај лабораториски животни покажаа дека диклофенак натриум е релативно високо токсична активна супстанција после орална, интраперитонеална, интравенска или субкутана апликација. Вредностите на LD_{50} изнесуваа помалку од 500 mg/kg телесна тежина: помеѓу 116 и 530 mg/kg телесна тежина кај глувци, помеѓу 52 и 240 mg/kg телесна тежина кај стаорци, помеѓу 100 и 157 mg/kg телесна тежина кај зајаци и помеѓу 42 до 59 mg/kg телесна тежина кај кучиња. Резултатите укажуваат дека стаорците и кучињата се поосетливи на токсичните дози на диклофенак од другите видови на животни. Во студиите за хронична токсичност, оралната администрација на диклофенак натриум кај стаорци во дози од 16 mg/kg телесна тежина/дневно предизвикала оштетувања на гастроинтестиналниот тракт и на црниот дроб. Кај мајмуните пак, оштетувања на гастроинтестиналниот тракт биле забележани само при максимални дози од 75 mg/kg телесна тежина/дневно, администрирани во рок од 6 месеци. Различната токсичност најверојатно е резултат на различниот метаболизам на активната супстанција кај различни животински видови. Треба да се потенцира дека метаболизмот на диклофенак натриум кај мајмуните е сличен на оној кај луѓето.
Репродуктивните студии со диклофенак натриум не покажаа никакви тератогени дејства кај глувци, стаорци и зајаци. Токсичните дејства кај мајките и фетусот биле забележани при давање на дози повисоки од 20 mg/kg телесна тежина/дневно. Инхибицијата на синтезата на простагландините по администрирањето на диклофенак натриум може да го пролонгира гестацискиот период.
Не се пронајдени мутагени и канцерогени дејства на диклофенак натриум.
In vitro и *in vivo* студиите покажаа дека активната супстанција може да предизвика фототоксичност.
Дејствата во не-клиничките студии биле набљудувани само при изложеност која е доста повисока од максималната човечка изложеност, што не е од големо значење за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на капсулата:
сахароза
хидроксипропилцелулоза (E463)
хипромелоза (E464)
тежок магнезиум карбонат
метакрилна киселина - етил акрилат кополимер (1:1) 30% раствор
триетил цитрат (E1505)
талк (E553b)
титаниум диоксид (E171)
кармелоза натриум (E466)
макрогол 6000
натриум хидроксид (E524)
амониум метакрилат кополимер (типови А и Б)

Обвивка на капсулата
титаниум диоксид (E171)
индиготин (E132)
желатин (E441)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 30°C.

6.5 Пакување
Блистер (OPA/AL//PVC фолија, Al фолија): 20 тврди капсули во блистер (2 блистера со 10 тврди капсули), во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • СКОПЈЕ • SHKUP

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ
11-4320/6

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

Датум на прво решение: 10.07.2006
Датум на последна обнова: 12.04.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ