## 1. IME ZDRAVILA

Naklofen duo 75 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg natrijevega diklofenakata (25 mg v obliki gastrorezistentnih pelet, 50 mg v obliki pelet s podaljšanim sproščanjem).

Pomožne snovi z znanim učinkom:
- saharoza: 88,32 mg/kapsulo
- natrij: 5,54 mg/kapsulo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula
Telo kapsule je bele, kapica modre barve. Kapsule so polnjene s peletami bele do krem barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Naklofen duo je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 14 let.

Obolenja, pri katerih želimo doseči protivnetno in/ali protibolečinsko delovanje:
- vnetne revmatske bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritisi, juvenilni kronični idiopatski artritis, drugi artritisi,
- degenerativni revmatizem sklepov in hrbtenice: artroza, spondiloza,
- s kristali povzročena artritisa: protin in psevdoprotin,
- zunajsklepni revmatizem: periartritis, burzitis, miozitis, tendinitis, sinovitis,
- druga vnetna in bolečinska stanja mišično-skeletnega sistema.

Proti bolečinam ga dajemo pri poškodbah mehkih tkiv, po porodu, kadar mati ne doji, pri primarnih in sekundarnih dismenorejah, pri raznih stomatoloških posegih, po operacijah, pri ledvičnih in žolčnih kolikah.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Zdravljenje je možno samo z eno obliko zdravila ali s kombinacijo, pri čemer je treba upoštevati skupni dnevni odmerek 150 mg.

| **Odrasli** | **Dnevno odmerjanje** | |
|---|---|---|
| | **začetno zdravljenje** | **vzdrževalno zdravljenje** |
| kapsule (75 mg) | 2 x 1 kapsula | 1 kapsula |

Kadar so simptomi zelo hudi (predvsem zjutraj), lahko bolnik krajši čas celotni dnevni odmerek kapsul Naklofen duo (2 kapsuli) jemlje naenkrat.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše

možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

*Pediatrična populacija*
Zdravilo Naklofen duo ni primerno za uporabo pri otrocih, mlajših od 14 let.

Način uporabe
Bolnik naj pogoltne kapsule cele, z nekaj tekočine, med jedjo ali takoj po jedi.

## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Kot pri drugih nesteroidnih anirevmatikih, je diklofenak kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih se preobčutljivost za salicilate in druge nesteroidne antirevmatike pokaže v obliki bronhialne astme, urtikarije in rinitisa.
- Hudo jetrno ali ledvično popuščanje (glejte poglavje 4.4).
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Aktivna gastrična ali intestinalna razjeda, krvavitev ali perforacija.
- Anamneza krvavitev ali perforacij prebavil, povezanih s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.
- Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza ponavljajočih se peptičnih razjed/krvavitev (dve ali več jasno izraženih epizod dokazanih razjed ali krvavitev).
- Potrjeno kongestivno srčno popuščanje (razred NYHA II–IV), ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen in/ali možganskožilna bolezen.
- Otroci, mlajši od 14 let.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

**Splošno**
Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganje za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Pri starejših osebah je iz osnovnih zdravstvenih razlogov potrebna posebna previdnost. Še posebej pri oslabelih starostnikih in starostnikih z majhno telesno maso je priporočljiva uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka.

Kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih se tudi pri uporabi diklofenaka lahko v redkih primerih pojavijo alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, že ob prvem stiku z zdravilno učinkovino. Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi do Kounisovega sindroma, tj. hude alergijske reakcije, ki lahko privede do miokardnega infarkta. Simptomi tovrstnih reakcij lahko vključujejo bolečino v prsnem košu, ki se pojavi v povezavi z alergijsko reakcijo na diklofenak.

Pri infekcijskih obolenjih moramo upoštevati protivnetni in protivročinski učinek natrijevega diklofenakata, ker lahko prikrijeta znake teh obolenj.

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju zdravila Naklofen duo z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, saj o sinergističnih koristih ni nikakršnih dokazov, obstaja pa možnost za pojav dodatnih neželenih učinkov.

***Učinki na prebavila***
V povezavi z zdravljenjem z vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o krvavitvah, razjedah in perforacijah v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne. Pojavijo se lahko kadarkoli med

zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih, ne glede na prisotnost resnih gastrointestinalnih dogodkov v preteklosti. Pri starostnikih so njihove posledice običajno hujše. Če se pri bolniku, ki jemlje diklofenak, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z diklofenakom, so lahko povezana s povečanim tveganjem za dehiscenco gastrointestinalne anastomoze. Ob uporabi diklofenaka po gastrointestinalnem kirurškem posegu sta potrebna skrben zdravniški nadzor in previdnost.

Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila je tudi diklofenak treba posebej previdno predpisovati bolnikom s simptomi, ki kažejo na bolezni prebavil, in bolnikom z anamnezo, ki kaže na razjedo želodca ali črevesa, krvavitev ali perforacijo (glejte poglavje 4.8). Takšni bolniki potrebujejo skrben zdravniški nadzor.

Nevarnost za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih je večja pri zviševanju odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z razjedami v anamnezi, zlasti če je prišlo do zapleta s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših. Pri starejših osebah se pogosteje pojavljajo neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil, zlasti krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne.

Za zmanjšanje tveganja za pojav toksičnih učinkov na prebavila pri bolnikih z anamnezo razjede, še posebej, če je bila ta povezana z zapleti, kot so krvavitve ali perforacija in pri starostnikih je potrebno nadaljevati z zdravljenjem z najnižjim razpoložljivim odmerkom.

Za omenjene bolnike in tiste, ki morajo sočasno jemati nizke odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, ki utegnejo povečati tveganje za resne neželene učinke v prebavilih, je treba preučiti možnost uvedbe kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi zdravili (kot so npr. mizoprostol ali zaviralci protonske črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, še zlasti starejši, ki imajo v anamnezi toksične učinke v prebavilih, morajo sporočiti kakršnekoli neobičajne abdominalne simptome (predvsem krvavitve v prebavilih) zlasti v začetnih fazah zdravljenja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjede ali krvavitve, na primer sistemske kortikosteroide, antikoagulante (npr. varfarin), selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali antitrombocitna zdravila (npr. acetilsalicilno kislino) (glejte poglavje 4.5).

Pri dajanju nesteroidnih protivnetnih zdravil bolnikom, ki imajo v anamnezi bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) sta potrebna skrben zdravniški nadzor in previdnost, ker lahko pride do poslabšanja njihovega stanja (glejte poglavje 4.8).

***Učinki na jetra***
Stanje bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter se lahko med zdravljenjem z diklofenakom poslabša, zato je pri teh bolnikih potreben skrben zdravniški nadzor.

Kot pri uporabi drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil se lahko tudi pri uporabi diklofenaka zvišajo vrednosti enega ali več jetrnih encimov. Med dolgotrajnim zdravljenjem z diklofenakom je zaradi previdnosti treba redno nadzirati delovanje jeter. Če vrednosti testov delovanja jeter ostanejo nenormalne ali se celo poslabšajo, se pojavijo klinični znaki ali simptomi bolezni jeter ali druga stanja (npr. eozinofilija, kožni izpuščaj), je treba zdravljenje z diklofenakom prekiniti. Pri uporabi diklofenaka se lahko pojavi vnetje jeter brez prodromskih simptomov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hepatično porfirijo, saj lahko diklofenak sproži napad.

***Učinki na ledvica***

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z diklofenakom, so poročali o zadrževanju tekočin in edemih. Posebna previdnost je tako potrebna pri bolnikih z okvaro delovanja srca ali ledvic, bolnikih z visokim krvnim tlakom, starostnikih, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki ali zdravili, ki lahko pomembneje vplivajo na delovanje ledvic, in bolnikih s pomembnim pomanjkanjem zunajceličnega volumna zaradi kateregakoli vzroka, na primer pred obsežnejšim kirurškim posegom ali po njem (glejte poglavje 4.3). Pri takšnih bolnikih je med zdravljenjem z diklofenakom zaradi previdnosti priporočljivo nadzirati delovanje ledvic. Stanje se po prekinitvi zdravljenja običajno vrne na stanje pred zdravljenjem.

***Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki***
V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka (zlasti visokih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju) povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje) se lahko zdravi z diklofenakom le po skrbni presoji.

Kardiovaskularno tveganje zaradi diklofenaka se lahko poveča s povečevanjem odmerka in s trajanjem izpostavljenosti zdravilu, zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom. Potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje je treba redno preverjati.

Bolniki naj bodo pozorni na znake in simptome resnih trombotičnih dogodkov (npr. bolečina v prsnem košu, težko dihanje, šibkost, nerazločno govorjenje), ki se lahko pojavijo brez opozorilnih simptomov. Bolnike je potrebno poučiti, da se v primeru takšnega dogodka takoj posvetujejo z zdravnikom.

***Učinki na kožo in podkožje***
Zelo redko so v povezavi z uporabo diklofenaka (glejte poglavje 4.8) poročali o hudih kožnih reakcijah (nekatere s smrtnim izidom), in sicer o eksfoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi in generaliziranem buloznem z zdravili povzročenem fiksnem izpuščaju. Največja nevarnost za pojav resnih kožnih reakcij je na začetku zdravljenja, v večini primerov v prvem mesecu. Zdravljenje z zdravilom Naklofen duo morate prekiniti ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti.

***Hematološki učinki***
Zdravilo Naklofen duo je priporočljivo le za kratkotrajno zdravljenje. Kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih je tudi v primeru dolgotrajnejšega zdravljenja z diklofenakom priporočljivo spremljati krvno sliko.

Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi diklofenak začasno zavre agregacijo trombocitov. Bolnike z motnjami hemostaze je treba skrbno nadzirati.

***Predobstoječa astma***
Pri bolnikih z astmo, s sezonskim alergijskim rinitisom, z oteklo nosno sluznico (npr. nosni polipi), s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali kroničnimi okužbami dihal (še posebej, če so povezane s simptomi, podobnimi alergijskemu rinitisu) so reakcije na nesteroidna protivnetna zdravila, kot so poslabšanje astme (tako imenovana intoleranca za analgetike/analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija pogostejši kot pri ostalih bolnikih. Pri takšnih bolnikih je tako potrebna posebna previdnost

(pripravljenost na takojšnje ukrepanje). Enako velja tudi za bolnike, ki so alergični na druge snovi, npr. bolniki s kožnimi reakcijami, s srbenjem ali z urtikarijo.

***Saharoza***
Zdravilo Naklofen duo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

***Natrij***
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

**Litij:** Pri sočasni uporabi diklofenaka in litija se lahko zviša koncentracija litija v serumu. Pri sočasni uporabi litija je treba nadzirati njegove vrednosti v serumu.

**Digoksin:** Pri sočasni uporabi diklofenaka in digoksina se lahko zviša koncentracija digoksina v serumu. V primeru sočasne uporabe digoksina je priporočljivo nadzirati tudi njegove vrednosti v serumu.

**Diuretiki in antihipertenzivi:** Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi diklofenak pri sočasni uporabi z diuretiki ali antihipertenzivi (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze) zmanjša njihov antihipertenzivni učinek. Pri sočasnem zdravljenju je zato potrebna previdnost. Pri bolnikih, še posebej starostnikih, je treba periodično nadzirati vrednosti krvnega tlaka. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po uvedbi sočasnega zdravljenja je treba ovrednotiti delovanje ledvic, delovanje ledvic pa je treba občasno nadzirati tudi med zdravljenjem, še posebej zaradi večjega tveganja za pojav nefrotoksičnih učinkov pri sočasni uporabi diuretikov in zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

**Zdravila, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo:** Sočasno zdravljenje z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, ciklosporinom, takrolimusom ali trimetoprimom, je lahko povezano s višjimi ravnmi kalija v serumu, ki jih je zato potrebno redno spremljati (glejte poglavje 4.4).

**Druga nesteroidna protivnetna zdravila in kortikosteroidi:** Pri sočasni uporabi diklofenaka in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil ali kortikosteroidov se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov na prebavila (glejte poglavje 4.4).

**Antikoagulanti in antiagregacijska zdravila:** Pri sočasnem zdravljenju se lahko poveča tveganje za pojav krvavitev, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Klinične raziskave sicer niso pokazale, da bi diklofenak vplival na delovanje antikoagulantov, vendar pa obstajajo poročila o povečanem tveganju za pojav krvavitev pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z diklofenakom in antikoagulanti. Takšne bolnike je treba skrbno nadzirati.

**Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI-ji):** Pri sočasni uporabi sistemskih nesteroidnih protivnetnih zdravil vključno z diklofenakom in selektivnimi zaviralci privzema serotonina se lahko poveča tveganje za krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

**Antidiabetiki:** Klinične študije so pokazale, da se diklofenak lahko uporablja sočasno s peroralnimi antidiabetiki, ne da bi vplival na njihov klinični učinek. Vendar pa obstajajo posamezna poročila tako o hipoglikemičnih kot hiperglikemičnih učinkih, zaradi katerih je bilo treba prilagoditi odmerek antidiabetika pri sočasni uporabi z diklofenakom. Pri sočasnem zdravljenju je zaradi previdnosti priporočljivo nadzirati vrednosti glukoze v krvi.

**Probenecid:** Zdravila, ki vsebujejo probenecid, lahko upočasnijo izločanje diklofenaka.

**Metotreksat:** Diklofenak lahko zavre ledvični tubulni očistek metotreksata in tako zviša vrednosti metotreksata. Pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z diklofenakom, manj kot 24 ur pred ali po metotreksatu, je potrebna previdnost, saj se koncentracije metotreksata v krvi lahko zvišajo in s tem okrepi njegova toksičnost.

**Ciklosporin:** Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi diklofenak zaradi svojega vpliva na ledvične prostaglandine okrepi nefrotoksične učinke ciklosporina. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, je treba diklofenak uporabljati v manjših odmerkih kot pri bolnikih, ki se s ciklosporinom ne zdravijo.

**Kinolonski antibiotiki:** Obstajajo posamezna poročila o pojavu konvulzij, ki bi lahko bile posledica sočasne uporabe kinolonov in nesteroidnih protivnetnih zdravil.

**Fenitoin:** Pri sočasni uporabi diklofenaka in fenitoina se lahko zviša koncentracija fenitoina v serumu. Zato je priporočljivo nadzirati njegove vrednosti v serumu.

**Holestipol in holestiramin**: Ti učinkovini lahko povzročita zakasnitev ali pa zmanjšata obseg absorpcije diklofenaka. Priporočljivo je, da se diklofenak uporablja vsaj eno uro pred ali od 4 do 6 ur po uporabi holestipola ali holestiramina.

**Močni zaviralci CYP2C9:** Pri sočasni uporabi diklofenaka in močnih zaviralcev CYP2C9 (kot sta sulfinpirazon in vorikonazol) je potrebna previdnost. Zaradi zaviranja presnove diklofenaka se največje plazemske koncentracije diklofenaka v stanju dinamičnega ravnovesja in izpostavljenost lahko pomembno povečajo.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

**Nosečnost**
Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za pojav spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %.

Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov.

Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij pri živalih, vključno z malformacijami srca in ožilja. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba diklofenaka povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. Poročali so tudi o konstrikciji arterioznega duktusa po zdravljenju v drugem trimesečju, ki pa je po prekinitvi zdravljenja v večini primerov izzvenela. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se natrijev diklofenakat ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če natrijev diklofenakat uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če ga uporablja v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše. O prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa je treba razmisliti po izpostavljenosti diklofenaku več dni od 20. tedna nosečnosti dalje. Zdravljenje z diklofenakom je treba prekiniti, če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:
- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnjo konstrikcijo/zaprtje arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),

- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku pa lahko na koncu nosečnosti:
- podaljšajo čas krvavitve, kar je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrejo krčenje maternice in tako odložijo ali podaljšajo porod.

Zdravilo Naklofen duo je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

**Dojenje**
Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila se tudi diklofenak v majhni količini izloča v materino mleko. Zaradi možnega pojava neželenih učinkov pri dojenem otroku se diklofenaka med dojenjem ne sme uporabljati.

**Plodnost**
Kot pri drugih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravilih uporaba natrijevega diklofenakata lahko zmanjša plodnost žensk in ni priporočljiva pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih potekajo preiskave glede neplodnosti, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z natrijevim diklofenakatom.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Naklofen duo ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z diklofenakom pojavijo motnje vida, vrtoglavica, somnolenca ali druge motnje osrednjega živčevja, naj ne vozijo in upravljajo nevarnih strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z natrijevim diklofenakatom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10.000 do < 1/1000),
- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so gastrointestinalne narave. Lahko se pojavijo peptični ulkusi, perforacije ali gastrointestinalna krvavitev, včasih s smrtnim izidom, še zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4).

| | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Bolezni krvi in limfatičnega sistema* | | | | anemija (vključno z hemolitično in aplastično anemijo), trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza | |
| *Bolezni imunskega sistema* | | | preobčutljivost, anafilaktične in anafilaktoidne reakcije (vključno z bronhospazmo | angionevrotični edem (vključno z oteklino obraza) | |

| | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | m, hipotenzijo in šokom) | | |
| *Psihiatrične motnje* | | | | dezorientiranost, depresija, nespečnost, nočne more, razdražljivost, psihotične reakcije | |
| *Bolezni živčevja* | glavobol, omotica | | somnolenca, utrujenost | paraestezija, motnje spomina, konvulzije, tesnoba, tremor, aseptični meningitis, motnje okušanja, cerebrovaskularni akcident | |
| *Očesne bolezni* | | | | motnje vida, zamegljen ali dvojni vid | |
| *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta* | vrtoglavica | | | zvonjenje v ušesih, motnje sluha | |
| *Srčne bolezni* | | | | palpitacije, bolečine v prsnem košu, srčno popuščanje, miokardni infarkt | Kounisov sindrom |
| *Žilne bolezni* | | | | hipertenzija, vaskulitis | |
| *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora* | | | astma (vključno z dispnejo) | pljučnica | |
| *Bolezni prebavil* | navzeja, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, občutek napetosti, anoreksija | zaprtje | gastritis, krvavitve v prebavilih, hematemeza, krvava driska, melena, razjede v prebavilih s krvavitvijo ali brez ali perforacijo | kolitis (vključno s hemoragičnim kolitisom in poslabšanjem ulceroznega kolitisa ali Crohnove bolezni), stomatitis (vključno z ulceroznim stomatitisom), glositis, lezije na požiralniku, diafragmi podobne strikture v črevesu, pankreatitis | ishemični kolitis |

| | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|---|---|---|---|---|---|
| *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov* | zvišanje vrednosti aminotransferaz v serumu | | zlatenica, asimptomatski hepatitis, akutni hepatitis, kronični aktivni hepatitis, hepatocelularna nekroza, holestaza | fulminantni hepatitis in odpoved jeter | |
| *Bolezni kože in podkožja* | kožni izpuščaj | | urtikarija | mehurjaste reakcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), eksfoliativni dermatitis, izpadanje las, fotosenzitivnost, purpura, alergijska purpura, srbenje | z zdravili povzročen fiksni izpuščaj, generaliziran bulozni z zdravili povzročen fiksni izpuščaj |
| *Bolezni sečil* | | | | odpovedovanje ledvic, akutna odpoved ledvic, hematurija, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, ledvična papilarna nekroza, proteinurija | |
| *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije* | | | edem | | |

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka (zlasti visokih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju) povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi) (glejte poglavji 4.3 Kontraindikacije in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

### 4.9 Preveliko odmerjanje

**Simptomi**
Preveliko odmerjanje diklofenaka ne povzroča značilne klinične slike. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo simptomi, kot so bruhanje, krvavitev v prebavilih, driska, omotica, tinitus ali konvulzije. V primeru hujše zastrupitve lahko pride tudi do akutne odpovedi ledvic in okvare jeter.

**Terapevtski ukrepi**
Zdravljenje akutne zastrupitve z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z diklofenakom, v glavnem obsega podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Podporno in simptomatsko zdravljenje je potrebno v primeru zapletov, kot so hipotenzija, odpoved ledvic, konvulzije, gastrointestinalne motnje in depresija dihanja.
Posebni ukrepi, kot so forsirana diureza, dializa ali hemoperfuzija, pri odstranjevanju nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z diklofenakom, zaradi njihove močne vezave na plazemske proteine in obsežne presnove verjetno ne bodo koristni.

V primeru zaužitja potencialno toksičnega prevelikega odmerka pride v poštev uporaba aktivnega oglja, v primeru zaužitja prevelikega odmerka, ki lahko ogrozi življenje, pa je treba razmisliti o izpraznitvi želodca (npr. bruhanje, izpiranje želodca).

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, oznaka ATC: M01AB05.

*Mehanizem delovanja*
Natrijev diklofenakat je nesteroidni antirevmatik. Zavira delovanje encima ciklooksigenaze in s tem sintezo prostaglandinov. Med zdravljenjem z natrijevim diklofenakatom so ugotovili zmanjšano koncentracijo prostaglandinov v urinu, želodčni sluznici in sinovialni tekočini.

*Farmakodinamski učinki*
Deluje protibolečinsko, protivnetno in protivročinsko. Namenjen je za zdravljenje vseh oblik revmatskih bolezni in lajšanje različnih bolečin.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

*Absorpcija*
Natrijev diklofenakat se po peroralnem dajanju hitro absorbira. Absorpcija je več kot 90-odstotna, vendar je biološka uporabnost zaradi razgradnje pri prvem prehodu skozi jetra približno 60-odstotna.

Največje serumske koncentracije pri peroralnih oblikah doseže v 1 uri do 4 urah, odvisno od vrste pripravka.
Ker se natrijev diklofenakat absorbira v duodenumu in tankem črevesju, hrana zmanjša hitrost absorpcije, posledica pa je zakasnel in nižji vrh serumskih koncentracij zdravilne učinkovine. Čeprav hrana zmanjša hitrost absorpcije, ne zmanjša njenega obsega. Po večkratnem dajanju hrana ne vpliva na nivoje natrijevega diklofenakata v serumu.

*Porazdelitev*
Na serumske beljakovine, večinoma albumine, se veže 99 % natrijevega diklofenakata.
Dobro prehaja v sinovialno tekočino, kjer doseže 60 do 70 % vrednosti serumske koncentracije. Po 3 do 6 urah je koncentracija zdravilne učinkovine in presnovkov v sinovialni tekočini višja kot v serumu. Natrijev diklofenakat se iz sinovialne tekočine izloča počasneje kot iz seruma.

*Biotransformacija in izločanje*
Biološka razpolovna doba izločanja je 1 ura do 2 uri. Pri blagih okvarah ledvic in jeter ni spremenjena. Natrijev diklofenakat se praktično ves, pretežno s hidroksilacijo in metoksilacijo, presnovi v jetrih. Približno 70 % natrijevega diklofenakata se izloči s sečem v obliki farmakološko neučinkovitih presnovkov. Samo 1 % se ga izloči nepresnovljenega, preostali del presnovkov pa z žolčem in blatom. Pri starejših bolnikih absorpcija, porazdelitev, presnova in izločanje niso bistveno spremenjeni.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti na različnih živalskih vrstah niso pokazale posebne občutljivosti. Odvisno od načina aplikacije in spola so pri miših ugotovili LD50 med 116 mg in 470 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase, pri podganah med 80 in 196 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase, pri kuncih približno 100 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase in pri psih 50 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase. Pri opicah je bila ugotovljena $LD_{50}$ 3200 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase.
Študije kronične toksičnosti so izvajali pri podganah in psih. Pri toksičnih odmerkih natrijevega diklofenakata, pri odmerkih nad 0,5 mg oz. 2,0 mg na kilogram telesne mase, odvisno od živalske vrste, so ugotavljali razjede v prebavilih ter spremembe v številu eritrocitov in levkocitov.
Pri dolgotrajnih raziskavah kancerogenosti pri miših in podganah (do 2 mg natrijevega diklofenakata na kilogram telesne mase na dan) niso ugotovili značilnega porasta v pojavljanju tumorjev. Prav tako niso ugotovili mutagenega delovanja.
Embriotoksičnost in teratogenost natrijevega diklofenakata so preizkušali pri podganah, miših in kuncih. Smrt zarodkov in upočasnjeno rast so ugotovili le takrat, ko so samice prejemale toksične odmerke zdravilne učinkovine. Sprememb niso opazili. Gestacijska doba in čas poroda sta bila podaljšana. Vpliva natrijevega diklofenakata na fertilnost niso opazili.
Študije akutne toksičnosti pri laboratorijskih živalih so pokazale, da je natrijev diklofenakat relativno visoko toksična učinkovina po oralni, intraperitonealni, intravenski ali subkutani aplikaciji. Vrednosti $LD_{50}$ so bile manjše od 500 mg/kg telesne mase: pri miših med 116 in 530 mg/kilogram telesne mase, pri podganah med 52 in 240 mg/kilogram telesne mase, pri kuncih med 100 in 157 mg/kilogram telesne mase in pri psih 42 do 59 mg/kilogram telesne mase. Rezultati kažejo, da so podgane in psi bolj občutljivi na toksični učinek natrijevega diklofenakata kot druge vrste.
Študije kronične toksičnosti pri peroralnem dajanju natrijevega diklofenakata ta povzroča poškodbe prebavil in jeter pri podganah v odmerkih do 16 mg/kg telesne mase na dan. Nasprotno so pri opicah ugotovili poškodbe prebavil le v največjem odmerku, t.j. 75 mg/kg telesne mase na dan v 6 mesecih. Razlike v toksičnosti so verjetno posledica razlik v presnovi učinkovine pri različnih živalskih vrstah. Treba je omeniti, da je presnova natrijevega diklofenakata pri opicah podobna kot pri človeku.
Študije vpliva natrijevega diklofenakata na reprodukcijo niso pokazale teratogenega učinka pri miših, podganah in kuncih, ugotovljen pa je bil toksični učinek na matere in zarodke v odmerkih do 20 mg/kg telesne mase na dan. Zaviranje sinteze prostaglandinov po dajanju natrijevega diklofenakata lahko povzroči podaljšanje gestacijskega časa.
Natrijev diklofenakat ni pokazal mutagenega in kancerogenega učinka.

*In vitro* ter *in vivo* študije so pokazale, da učinkovina lahko povzroči fototoksičnost. Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

*Vsebina kapsule:*
sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
težki magnezijev subkarbonat
30 odstotna disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)
trietilcitrat (E1505)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
natrijev karmelozat (E466)
makrogol 6000
natrijev hidroksid (E524)
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsti A in B)

*Ovojnica kapsule:*
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
želatina (E441)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 20 trdih kapsul (2 pretisna omota po 10 trdih kapsul), v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 30 trdih kapsul (3 pretisni omoti po 10 trdih kapsul), v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

| | |
|---|---|
| 1.3.1 | Diclofenac |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01075/003 (20 trdih kapsul: OPA/Al/PVC-folija, Al-folija)
H/92/01075/004 (30 trdih kapsul: OPA/Al/PVC-folija, Al-folija)

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 11. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 10. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 10. 2025