

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Voltaren Dolo 12,5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Voltaren Dolo vsebuje 12,5 mg kalijevega diklofenakata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 31,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele gladke podolgovate filmsko obložene tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- lajšanje bolečih stanj, kot so glavobol, zobobol, boleče menstruacije, revmatske bolečine, mišične bolečine in bolečine v hrbtu,
- lajšanje simptomov pri prehladu in gripi, vključno z bolečim in vnetim žrelom,
- zniževanje zvišane telesne temperature.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajši čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

**Odrasli in mladostniki, stari 14 let ali več:**

Na začetku je treba vzeti dve tableti. Temu sledi jemanje 1 ali 2 tablet vsakih 4 do 6 ur po potrebi. V 24 urah bolnik ne sme vzeti več kot 6 tablet (75 mg).

Zdravilo Voltaren Dolo je brez posvetovanja z zdravnikom namenjeno kratkotrajni uporabi, največ 5 dni za lajšanje bolečin ali največ 3 dni za zniževanje zvišane telesne temperature.

**Posebne skupine bolnikov**

**Otroci in mladostniki, mlajši od 14 let:**

Zdravilo Voltaren Dolo ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 14 let.

**Okvara ledvic**

Zdravilo Voltaren Dolo je kontraindicirano pri bolnikih z odpovedjo ledvic (GFR <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (glejte poglavje 4.3).

Posebni študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli, zato ni posebnih priporočil o prilagajanju odmerkov. Pri jemanju zdravila Voltaren Dolo pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

## Okvara jeter

Zdravilo Voltaren Dolo je kontraindicirano pri bolnikih z odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.3). Posebnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli, zato ni posebnih priporočil o prilagajanju odmerkov. Pri jemanju zdravila Voltaren Dolo pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

Tablete je treba pogoltiti cele z zadostno količino vode. Kot pri ostalih NSAID, je zdravilo potrebno jemati med obrokom ali po obroku.

## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivni želodčni ali intestinalni ulkus, krvavitve ali perforacije.
- Gastrointestinalne krvavitve ali perforacije v anamnezi, v povezavi s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).
- Aktivni ali ponavljajoči se peptični ulkus/krvavitve v anamnezi (dve ali več jasno izraženih in dokazanih razjed ali krvavitev).
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).
- Odpoved ledvic (GFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Ugotovljeno kongestivno srčno popuščanje (razred II-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce), ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen in/ali cerebrovaskularna bolezen.
- Diklofenak je prav tako kot drugi NSAID kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih poslabšanje astme, angioedem, urtikarijo ali akutni rinitis sprožijo acetilsalicilna kislina ali drugi NSAID.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Splošno

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in gastrointestinalne učinke ter srčno-žilne učinke v nadaljevanju).

Zaradi možnosti dodatnih neželenih učinkov se je treba izogibati sočasni uporabi diklofenaka in sistemskih NSAID, med katere sodijo tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2.

Zaradi osnovnih zdravstvenih razlogov je pri starejših bolnikih potrebna previdnost. Še posebej pri oslabilih starejših bolnikih ali pri tistih z majhno telesno maso je priporočljivo uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Kot pri drugih NSAID se lahko v redkih primerih pojavijo alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, ne da bi bil bolnik predhodno izpostavljen diklofenaku. 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.

Tako kot drugi NSAID, lahko tudi diklofenak zaradi svojih farmakodinamičnih lastnosti prikrije znake in simptome okužb.

- Za peroralne oblike diklofenaka, v majhnih odmerkih, za kratkotrajno zdravljenje glavobola

Dolgotrajna uporaba kateregakoli protibolečinskega zdravila za glavobole, lahko glavobole celo poslabša. Če se ta situacija pojavi ali obstaja sum nanjo, je potreben zdravniški nasvet in prekinitvev zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali zaradi) redni uporabi zdravil proti glavobolu, obstaja sum, da gre za glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil.

### Gastrointestinalni učinki

Pri diklofenaku, kot tudi pri ostalih NSAID, so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, ulceracijah ali perforacijah, ki so lahko smrtne. Pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih, ne glede na prisotnost resnih gastrointestinalnih dogodkov v anamnezi. Pri starejših so posledice običajno resnejše. Kadar se pri bolnikih, ki jemljejo diklofenak pojavijo gastrointestinalne krvavitve ali ulceracije, moramo zdravljenje prekiniti.

Kot pri vseh NSAID, vključno z diklofenakom, je obvezno skrbno spremljanje, posebna previdnost pa je potrebna pri predpisovanju diklofenaka bolnikom s simptomi, ki kažejo na gastrointestinalne bolezni ali imajo v anamnezi želodčne ali intestinalne ulceracije, krvavitve ali perforacije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za nastanek gastrointestinalnih krvavitev je večje pri večanju odmerkov NSAID, pri bolnikih z ulkusom v anamnezi, še posebno ob zapletih s krvavitvijo ali perforacijo. Pri starejših bolnikih se pogosteje pojavljajo neželeni učinki zaradi NSAID, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko tudi smrtne.

Za zmanjšanje tveganja za pojav gastrointestinalne toksičnosti pri bolnikih z ulkusom v anamnezi, še zlasti, če je prišlo do komplikacije zaradi krvavitve ali perforacije, ter pri starejših bolnikih, je potrebno zdravljenje začeti in ga nadaljevati z najmanjšimi učinkovitimi odmerki.

Pri vseh teh bolnikih, kot tudi pri tistih, ki morajo sočasno jemati majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, ki povečujejo tveganje za gastrointestinalne težave, je potrebno pretehtati uvedbo kombiniranega zdravljenja z zdravili, ki ščitijo gastrointestinalni trakt (npr. zaviralci protonske črpalke ali misoprostol).

Pri bolnikih z gastrointestinalnimi težavami v anamnezi, še posebej pri starejših, je potrebno poročati o vsakem neobičajnem abdominalnem simptomu (še posebej o gastrointestinalnih krvavitvah).

Posebna pozornost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek ulceracij ali krvavitev, kot so:

- sistemski kortikosteroidi,
- antikoagulantni,
- zaviralci agregacije trombocitov ali
- selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.5).

Tudi pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je potrebna previdnost in natančen medicinski nadzor, ker se lahko njihovo stanje poslabša (glejte poglavje 4.8).

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.

### Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

Bolniki z značilnimi faktorji tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) se lahko zdravijo z diklofenakom le po temeljitih premisleku.

Ker se tveganje za srčno-žilne učinke diklofenaka lahko poveča z odmerkom in trajanjem izpostavljenosti, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše in uporabljen najmanjši učinkovit odmerek. Bolnikom je treba svetovati naj se posvetujejo z zdravnikom, če simptomi vztrajajo ali se ne izboljšajo v priporočenem obdobju trajanja zdravljenja.

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki dosledno nakazujejo na povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali kap), ki je povezano z uporabo diklofenaka, zlasti pri velikih odmerkih (150 mg na dan) in dolgotrajnem zdravljenju. Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje pri uporabi majhnih odmerkov diklofenaka (do največ 75 mg/dan) največ 5 dni za lajšanje bolečine ali največ 3 dni za zniževanje povišane telesne temperature.

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 jetra, žolčnik in žolčevode

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je potreben natančen medicinski nadzor, saj se njihovo stanje lahko poslabša.

Tako kot pri ostalih NSAID, lahko pride tudi pri uporabi diklofenaka do zvišanja vrednosti enega ali več jetrnih encimov. Pri dolgotrajnem zdravljenju z diklofenakom je iz varnostnih razlogov potrebno redno spremljanje delovanja jeter. Zdravljenje z diklofenakom je treba prekiniti, če odstopanja od normalnih vrednosti testov jetrne funkcije trajajo ali se celo poslabšajo, če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na razvoj bolezni jeter ali če se pojavijo druge manifestacije (npr. eozinofilija, izpuščaji).

Pri zdravljenju z diklofenakom se lahko tudi brez prodromalnih simptomov pojavi hepatitis.

Kadar jemljejo diklofenak bolniki s hepatično porfirijo, je potrebna posebna previdnost, ker lahko zdravilo sproži napad bolezni.

#### Učinki na ledvice

Pri uporabi NSAID, vključno z diklofenakom, so poročali o zadrževanju tekočine in edemih. Zaradi tega je potrebna posebna previdnost pri:

- bolnikih z okvarjeno srčno funkcijo ali z okvarjenim delovanjem ledvic,
- bolnikih s hipertenzijo v anamnezi,
- starejših bolnikih,
- bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki ali zdravili, ki lahko pomembno vplivajo na delovanje ledvic ter
- bolnikih s pomembno zmanjšanim zunajceličnim volumnom zaradi različnih vzrokov, npr. pred ali po večji operaciji (glejte poglavje 4.3).

V teh primerih je kot previdnostni ukrep pri uporabi diklofenaka priporočeno nadzorovanje delovanja ledvic.

Po prekinitvi zdravljenja se običajno vzpostavi stanje pred začetkom zdravljenja.

#### Učinki na kožo

Zelo redko so v povezavi z uporabo NSAID poročali o hudih, v nekaterih primerih tudi smrtnih, kožnih reakcijah, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da obstaja največje tveganje za pojav teh reakcij na začetku zdravljenja, saj se v večini primerov reakcije pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Jemanje zdravila Voltaren Dolo je nujno prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, mukoznih lezij ali katerihkoli drugih znakov preobčutljivosti.

#### Hematološki učinki

Pri dolgotrajni uporabi diklofenaka, kot tudi drugih NSAID, je priporočljivo redno spremljanje števila krvnih celic.

Tako kot drugi NSAID, lahko tudi diklofenak prehodno zavre agregacijo trombocitov. Zato je nujno redno spremljati bolnike z motnjami hemostaze.

#### Učinki na dihala (bolniki z astmo v anamnezi)

Pri bolnikih z astmo, s sezonskim alergijskim rinitisom, z otekanjem nosne sluznice (tj. z nosnimi polipi), s kroničnimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi ali kroničnimi okužbami dihal (še posebej, če so povezane s simptomi, podobnimi alergijskemu rinitisu) so reakcije na NSAID, kot so poslabšanja simptomov astme (t. i. intoleranca na analgetike/'z analgetiki povezana' astma), Quinckejev edem ali urtikarija, pogostejše kot pri drugih bolnikih. Pri teh bolnikih je zato potrebna posebna previdnost (pripravljenost na nujne ukrepe). To velja tudi za bolnike, ki so alergični na druge snovi, npr. za bolnike s kožnimi reakcijami, s pruritusom ali z urtikarijo.

Zdravilo Voltaren Dolo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktozene smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

Med naštetimi interakcijami so tudi tiste, ki so jih opazili pri gastrorezistentnih tabletah diklofenaka in/ali drugih farmacevtskih oblikah diklofenaka.

- **Litij:** Pri sočasni uporabi lahko diklofenak zviša plazemske koncentracije litija, zato je priporočljivo redno spremljanje koncentracije litija v serumu.
- **Digoksin:** Pri sočasni uporabi lahko diklofenak zviša plazemske koncentracije digoksina, zato je priporočljivo redno spremljanje koncentracije digoksina v serumu.
- **Diuretiki in antihipertenzivi:** Tako kot pri drugih NSAID lahko sočasna uporaba diklofenaka in diuretikov ali antihipertenzivov (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)) lahko povzroči zmanjšanje njihovega antihipertenzijskega učinka. Omenjeno kombinacijo zdravil moramo zato uporabljati previdno ter pri bolnikih, zlasti pri starejših, periodično spremljati krvni tlak. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani, razmisliti pa moramo tudi o spremljanju delovanja ledvic ob samem začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih intervalih, še posebej pri uporabi diuretikov in zaviralcev ACE zaradi povečanega tveganja za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.4).
- **Drugi NSAID in kortikosteroidi:** Sočasna uporaba diklofenaka in drugih sistemskih NSAID ali kortikosteroidov lahko zveča pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).
- **Antikoagulantni in antitrombotiki:** sočasno dajanje lahko poveča tveganje za krvavitve, zato je potrebna previdnost. Čeprav klinične študije ne kažejo vpliva diklofenaka na delovanje antikoagulantov, pri bolnikih, ki hkrati prejemajo diklofenak in antikoagulate, obstajajo poročila o povečanem tveganju za krvavitve. Zato se priporoča skrbno spremljanje takih bolnikov.
- **Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI):** Sočasna uporaba sistemskih NSAID, vključno z diklofenakom in SSRI lahko poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- **Antidiabetiki:** Klinične študije so pokazale, da lahko diklofenak uporabljamo sočasno s peroralnimi antidiabetiki, brez vpliva na njihov klinični učinek. Vendar pa so v posameznih primerih poročali o hipoglikemiji in hiperglikemiji, zaradi česar je bila v času zdravljenja z diklofenakom potrebna prilagoditev odmerjanja antidiabetikov. Zato je med sočasnim zdravljenjem priporočljivo spremljanje koncentracije glukoze v krvi. Poročali so tudi o posameznih primerih pojava metabolične acidoze ob sočasnem jemanju diklofenaka in metformina, zlasti pri bolnikih z že prej obstoječo okvaro ledvic.
- **Metotreksat:** Diklofenak lahko inhibira tubularni ledvični očistek metotreksata in tako poveča njegovo koncentracijo. Priporočljiva je previdnost, če NSAID, vključno z diklofenakom, uporabljamo manj kot 24 ur pred ali po zdravljenju z metotreksatom, ker lahko pride do zvišanja koncentracije metotreksata v krvi in s tem tudi do njegove večje toksičnosti.
- **Ciklosporin:** Diklofenak, podobno kot ostali NSAID, lahko zaradi vpliva na ledvične prostaglandine poveča nefrotoksičnost ciklosporina. Zato morajo bolniki pri sočasni uporabi obeh zdravil prejemati nižje odmerke diklofenaka kot tisti, ki ne prejemajo ciklosporina.
- **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).
- **Kinolonski antibiotiki:** Poročali so o posameznih primerih konvulzij, ki so lahko posledica sočasne uporabe kinolonov in NSAID.
- **Fenitoin:** Pri sočasni uporabi fenitoina in diklofenaka je priporočljivo spremljati plazemske koncentracije fenitoina, zaradi pričakovane večje izpostavljenosti fenitoinu.
- **Holestipol in holestiramin:** Ti zdravilni učinkovini lahko povzročita upočasnitev ali zmanjšanje absorpcije diklofenaka. Zato je priporočljivo jemati diklofenak vsaj 1 uro pred ali 4 do 6 ur po jemanju holestipola/holestiramina.

- **Interakcije s hrano:** Če zdravilo Voltaren Dolo bolniki jemljejo skupaj s hrano, se obseg absorpcije diklofenaka zniža, zato je priporočljivo, da se zdravila ne jemlje skupaj s hrano ali neposredno po njej.
- **Zaviralci CYP2C9:** Pri sočasnem predpisovanju diklofenaka in zaviralcev CYP2C9 (npr. sulfipirazon in vorikonazol) je potrebna previdnost, saj lahko pride do signifikantnega povečanja maksimalne koncentracije v plazmi in izpostavljenosti diklofenaku zaradi inhibicije presnove diklofenaka.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za pojav spontanih splavov, malformacij srca ter 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 domnevno poveča s povečevanjem odmerka in trajanjem zdravljenja.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih je povečala izgubo oplojenih jajčec pred in po implantaciji ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so v času organogeneze prejemale zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Voltaren Dolo povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem tromesečju nosečnice zato diklofenaka ne smejo jemati, razen če je to nujno potrebno. Če diklofenak uporabljajo ženske, ki skušajo zanositi, ali nosečnice v prvem in drugem tromesečju nosečnosti, morajo biti odmerki čim nižji, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Voltaren Dolo od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Voltaren Dolo ukiniti.

V zadnjem tromesečju nosečnosti je (sta) lahko pri vseh inhibitorjih sinteze prostaglandina:

- plod izpostavljen:
  - kardiopulmonalnim toksičnim učinkom (prezgodna konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija)
  - motnjam v delovanju ledvic (glejte zgoraj)
- mati in novorojenček ob koncu nosečnosti izpostavljen:
  - možnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. učinku zmanjšanja agregacije trombocitov, ki se lahko pojavi tudi pri zelo nizkih odmerkih
  - zaviranju kontrakcij maternice, kar lahko vodi do zakasnitve ali podaljšanja poroda.

Diklofenak je zato kontraindiciran v zadnjem tromesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Kot ostali NSAID, tudi diklofenak v majhnih količinah prehaja v materino mleko. Da bi se izognili neželenim učinkom pri dojenčku, se diklofenaka v času dojenja ne sme uporabljati.

##### Plodnost

Kot ostali NSAID, lahko tudi diklofenak zmanjša plodnost pri ženskah, zato njegova uporaba pri ženskah, ki skušajo zanositi ni priporočljiva. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri tistih, ki so na preiskavah zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z diklofenakom.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki imajo v času jemanja diklofenaka motnje vida, omotico, vrtoglavico, somnolenco ali druge motnje centralnega živčnega sistema, naj se med jemanjem zdravila izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Naslednji neželeni učinki so tisti, o katerih so poročali tako pri kratkotrajni kot tudi pri dolgotrajni uporabi.

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo redki:	agranulocitoza, anemija (vključno s hemolitično in aplastično anemijo), levkopenija, trombocitopenija.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redki:	anafilačne in anafilaktoidne reakcije (vključno s hipotenzijo in šokom), preobčutljivost.
Zelo redki:	angioedem (vključno z edemom obraza).
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Zelo redki:	psihotične motnje, dezorientiranost, depresija, nespečnost, nočne more, razdražljivost.
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	glavobol, omotica.
Redki:	somnolenca.
Zelo redki:	cerebrovaskularne težave, aseptični meningitis, konvulzije, tesnoba, pešanje spomina, tremor, parestezija, disgevizija.
<b>Očesne bolezni</b>	
Zelo redki:	poslabšanje vida, zamegljen vid, diplopija.
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Pogosti:	vrtoglavica.
Zelo redki:	poslabšanje sluha, tinitus.
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni*:	Miokardni infarkt, srčno popuščanje, palpitacije, bolečine v prsnem košu.
Neznana pogostnost:	Kounisov sindrom
<b>Žilne bolezni</b>	
Zelo redki:	hipertenzija, vaskulitis.
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Redki:	astma (vključno z dispnejo).
Zelo redki:	pljučnica.
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti:	bruhanje, driska, navzea, dispepsija, bolečine v trebuhu, flatulenca, zmanjšan apetit.
Redki:	gastrointestinalne krvavitve, hematemeza, krvava driska, melena, gastrointestinalne razjede (z ali brez krvavitve ali perforacije), gastrointestinalna stenoza ali perforacija, ki lahko vodi do peritonitisa, gastritis.
Zelo redki:	kolitis (vključno s hemoragičnim kolitisom in poslabšanjem ulceroznega kolitisa ali Crohnove bolezni), pankreatitis, ezofagealna obolenja, bolezen črevesne diafragme, konstipacija, stomatitis (vključno z ulceroznim stomatitisom), glossitis.
Neznana pogostnost:	ishemični kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	

Pogosti:	zvišanje vrednosti transaminaz.
Redki:	hepatitis, zlatenica, motnje v delovanju jeter.
Zelo redki:	odpoved jeter, fulminantni hepatitis, hepatična nekroza.
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Pogosti:	izpuščaj.
Redki:	urtikarija.
Zelo redki:	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, Henoch-Schönleinova purpura, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, purpura, ekcem, eritem, alopecija, fotosenzitivne reakcije, pruritus (srbenje).
<b>Bolezni sečil</b>	
Zelo redki:	akutna odpoved ledvic, papilarna nekroza ledvic, tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom, hematurija, proteinurija.
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Redki:	edem.

\* Pogostnost odraža podatke pri dolgotrajnem zdravljenju z uporabo velikih odmerkov (150 mg na dan). Pri kratkotrajnem zdravljenju z majhnimi odmerki (do 75 mg na dan) je pričakovati manjšo pogostnost.

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi NSAID so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki dosledno nakazujejo na povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali kap), ki je povezano z uporabo diklofenaka, zlasti pri velikih odmerkih (150 mg na dan) in dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### 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 nacionalni center za poročanje:

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](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Preveliko odmerjanje diklofenaka ni povezano z značilno klinično sliko, lahko pa povzroča simptome, kot so bruhanje, gastrointestinalne krvavitve, driska, omotica, tinitus ali konvulzije. V primeru hude zastrupitve sta možni akutna odpoved ledvic in poškodba jeter.

### Ukrepi za zdravljenje

Ravnanje v primeru akutne zastrupitve z NSAID, vključno z diklofenakom, sestoji iz osnovnih podpornih ukrepov in simptomatskega zdravljenja. To 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 verjetno ne pripomorejo k izločanju NSAID, vključno z diklofenakom, zaradi njihove močne vezave na proteine in obsežne presnove.

Nadaljnje zdravljenje naj sledi kot je klinično indicirano.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati očetne kisline in sorodne učinkovine (ATC oznaka: M01AB05).

Zdravilo Voltaren Dolo vsebuje kalijev diklofenakat. Je nesteroidno protivnetno zdravilo z izrazitimi analgetičnimi, protivnetnimi in antipiretičnimi lastnostmi. Osnovni mehanizem delovanja je zaviranje biosinteze prostaglandinov, ki imajo glavno vlogo pri vnetju, bolečini in povišani telesni temperaturi.

Zdravilo Voltaren Dolo začne delovati hitro, zato je primerno za zdravljenje akutnih bolečin in zniževanje povišane telesne temperature. Zdravilo Voltaren Dolo ima analgetični učinek in hitro lajša bolečino.

Kalijev diklofenakat *in vitro* ne zavira biosinteze proteoglikana v hrustancu v koncentracijah, ekvivalentnih tistim, ki so bile dosežene pri ljudeh.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Diklofenak se hitro in popolno absorbira. Po zaužitju dveh 12,5 mg obloženih tablet na tešče je največja plazemska koncentracija 638 ng/ml dosežena po približno 30 minutah (mediana  $T_{max}$ ).

Hitrost absorpcije diklofenaka se lahko zmanjša, če se ga zaužije na poln želodec (manjša  $C_{max}$ , daljši  $t_{max}$ ) v primerjavi, če se ga zaužije na tešče.

Ker se približno polovica absorbiranega diklofenaka presnovi v jetrih pri prvem prehodu (učinek prvega prehoda), je površina pod koncentracijsko krivuljo približno za polovico manjša po peroralni aplikaciji v primerjavi s parenteralno aplikacijo enako velikega odmerka.

Farmakokinetične lastnosti se pri ponavljajočih odmerjanjih ne spremenijo. Ob upoštevanju priporočenih intervalov odmerjanja niso opazili akumulacije zdravila.

#### Porazdelitev

99,7 % diklofenaka se veže na serumske proteine, največ na albumin (99,4 %). Navidezni volumen porazdelitve je 0,12 do 0,17 l/kg.

Diklofenak prehaja v sinovialno tekočino, kjer so bile največje koncentracije izmerjene 2 do 4 ure po doseženih največjih plazemskih koncentracijah. Navidezna razpolovna doba izločanja iz sinovialne tekočine je 3 - 6 ur. Dve uri po doseženih najvišjih plazemskih vrednostih so koncentracije zdravilne učinkovine v sinovialni tekočini že večje kot v plazmi in ostanejo večje do 12 ur.

#### Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka poteka deloma z glukuronidacijo nespremenjene molekule, v največji meri pa z enkratno ali večkratno hidrosilacijo in metoksilacijo, s katerima nastanejo različni fenolni metaboliti, ki se večinoma pretvorijo do glukuronidnih konjugatov. Dva od teh fenolnih metabolitov sta biološko aktivna, toda v veliko manjšem obsegu kot diklofenak.

#### Izločanje

Celokupni sistemski očistek diklofenaka iz plazme je  $263 \pm 56$  ml/min. Končna razpolovna doba v plazmi je 1 do 2 uri. Štirje metaboliti, vključno z obema aktivnima, imajo enako kratke razpolovne dobe v plazmi in sicer 1 do 3 ure. Peti metabolit, 3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak, pa ima precej daljšo plazemsko razpolovno dobo. Ta je praktično neaktiven.

Približno 60 % apliciranega odmerka se izloči z urinom v obliki glukuronidnih konjugatov nespremenjene molekule in v obliki metabolitov, od katerih se jih večina pretvori v glukuronidne konjugate. Manj kot 1 % učinkovine se izloči nespremenjene. Preostanek odmerka pa se v obliki metabolitov izloči skozi žolč v blato.

### **Linearnost/nelinearnost**

Obseg absorpcije (AUC) je premosorazmeren velikosti odmerka.

### **Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov**

Niso opazili nobenih ustreznih razlik v absorpciji, metabolizmu ali izločanju zdravila, ki bi bile odvisne od starosti.

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni možno na podlagi kinetike enkratnega odmerka pri običajnem režimu odmerjanja sklepati na akumulacijo nespremenjene zdravilne učinkovine. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 10 ml/min, so izračunane plazemske koncentracije hidroksi metabolitov v stanju dinamičnega ravnovesja približno 4-krat višje kot pri normalnih preiskovancih. Vendar pa se metaboliti na koncu izločijo z žolčem.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom ali nekompenzirano cirozo jeter sta kinetika in presnova diklofenaka enaki kot pri bolnikih brez bolezni jeter.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kot tudi genotoksičnosti, mutagenosti in kancerogenosti diklofenaka pri predvidenih terapevtskih odmerkih niso pokazale posebnega tveganja za človeka. V standardnih predkliničnih študijah, izvedenih na živalih, ni bilo dokazov, da bi imel diklofenak teratogeni potencial pri miših, podganah ali kuncih. Diklofenak ni imel vpliva na plodnost odraslih živali pri podganah. Z izjemo minimalnih učinkov na plod pri maternalno toksičnih odmerkih, prenatalni, perinatalni in postnatalni razvoj zarodka ni bil prizadet.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid  
laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
povidon  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)  
mikrokristalna celuloza  
stearinska kislina  
titanov dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 10 tabletami (1 x 10 tablet) ali 20 tabletami (2 x 10 tablet) v PVC/PCTFE/PVC aluminijevem pretisnem omotu ali v poliamid/ALU/PVC aluminijevem pretisnem omotu.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Dungarvan Limited, Knockbrack, Dungarvan, Co Waterford, Irska

## **8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/01954/001-004

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

Datum prve odobritve: 16. 01. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 01. 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 10. 2023