

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Naklofen 50 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 50 mg natrijevega diklofenakata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- laktoza: 38 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna tableta.

Gastrorezistentne tablete so okrogle, rahlo izbokle, gladke, rjavo-rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolezni, pri katerih želimo doseči protivnetno in/ali protibolečinsko delovanje:

- vnetne revmatske bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritis, kronični idiopatični juvenilni artritis, drugi artritis,
- degenerativni revmatizem sklepov in hrbtenice: artroza, spondiloza,
- s kristali povzročena artritis: 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

Naklofen gastrorezistentne tablete 1 tableta = 50 mg	Dnevno odmerjanje	
	Začetno zdravljenje	Vzdrževalno zdravljenje
Odrasli	2- do 3-x 1 tableta	2-x 1 tableta

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

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

Pri mladostnikih, starejših od 14 let, zadostuje dnevni odmerek od 50 mg do 100 mg natrijevega diklofenakata (1-krat do 2-krat 1 tableta).

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Natrijev diklofenakat priporočamo v najmanjših še učinkovitih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Bolnik naj pogoltno tablete cele, z nekaj tekočine, med jedjo ali takoj po jedi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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).
- Otroci, mlajši od 14 let.
- 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.

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 oslabeledih 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 prikrita znaka teh obolenj.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Naklofen 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.

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Učinki na prebavila

V povezavi z zdravljenjem z vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o krvavitvah, razjedah ali 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 bolezen 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, antikoagulate (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 bolezen 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 izpuščaji), je treba zdravljenje z diklofenakom prekiniti. Pri uporabi diklofenaka se lahko pojavi vnetje jeter brez prodromskih simptomov.

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.8) poročali o hudih kožnih reakcijah (nekatero s smrtnim izidom), in sicer o eksfoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Največja nevarnost za pojav resnih kožnih reakcij je na začetku zdravljenja, v večini primerov v prvem mesecu. Zdravljenje z zdravilom Naklofen morate prekiniti ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti.

Hematološki učinki

Zdravilo Naklofen 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

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

Zdravilo Naklofen vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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).

Antikoagulantni 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 antikoagulantni. 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

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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. 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.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem.

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 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

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 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 živčnega sistema, 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 ($\geq 1/10$),
- 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				anemija (vključno z hemolitično in aplastično anemijo), trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivo st, anafilaktične in anafilaktoidne reakcije (vključno z bronhospazmom, hipotenzijo in šokom)	angionevrotični edem (vključno z oteklino obraza)	
<i>Psihiatrične motnje</i>				dezorientiranost, depresija, nespečnost, nočne more, razdražljivost, psihotične reakcije	
<i>Bolezni</i>	glavobol,		somnolenca,	paraesteziija, motnje	

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>živčevja</i>	omotica		utrujenost	spomina, konvulzije, tesnoba, tremor, aseptični meningitis, motnje okušanja, cerebrovaskularni akcident	
<i>Očesne bolezni</i>				motnje vida, zamegljen ali dvojni vid	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	vrtočlavič			zvonjenje v ušesih, motnje sluha	
<i>Srčne bolezni</i>				palpitacije, bolečine v prsnem košu, srčno popuščanje, miokardni infarkt	Kounisov sindrom
<i>Žilne bolezni</i>				hipertenzija, vaskulitis	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastin alnega prostora</i>			astma (vključno z dispnejo)	pljučnica	
<i>Bolezni prebavil</i>	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
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda v</i>	zvišanje vrednosti aminotran sferaz v serumu		zlatenica, asimptomatski hepatitis, akutni hepatitis, kronični aktivni hepatitis, hepatocelularna nekroza,	fulminantni hepatitis in odpoved jeter	

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
			holestaza		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	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	
<i>Bolezni sečil</i>				odpovedovanje ledvic, akutna odpoved ledvic, hematurija, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, ledvična papilarna nekroza, proteinurija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			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

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

Natrijev diklofenakat je nesteroidni antirevmatik. Deluje protibolečinsko, protivnetno in protivročinsko. 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.

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 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

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 pri laboratorijskih živalih so pokazale, da je natrijev diklofenakat relativno toksična učinkovina po oralni, intraperitonealni, intravenski ali subkutani aplikaciji. Vrednosti LD₅₀ so bile manjše od 500 mg/kg telesne mase: pri miših med 116 in 530 mg/kg telesne mase, pri podganah med 52 in 240 mg/kg telesne mase, pri kuncih med 100 in 157 mg/kg telesne mase in pri psih 42 do 59 mg/kg telesne mase. Rezultati kažejo, da so podgane in psi bolj občutljivi na toksični učinek natrijevega diklofenakata kot druge živalske vrste.

Iz študije 6 mesečne kronične toksičnosti na podganah je razvidno, da so poškodbe na prebavilih nastale v odmerkih do 16 mg/kg telesne mase na dan. Pri primatih so poškodbe na prebavilih ugotovili le v najvišjem odmerku 75 mg/kg telesne teže na dan v 6 mesecih. Razlike v toksičnosti so verjetno posledica razlik v presnovi učinkovine pri različnih živalskih vrstah.

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 nima mutagenega in kancerogenega učinka.

V *in vitro* ter *in vivo* študijah je bil opažen fototoksičen učinek.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

mikrokristalna celuloza (E460)

povidon

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat (E470b)

Gastrorezistentna obloga:

hipromeloza (E464)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)

propilenglikol (E1520)

smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1.3.1	Diclofenac sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC folija): 20 gastrorezistentnih tablet v pretisnem omotu (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/92/01075/010 (20 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 11. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 8. marec 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 4. 2020