

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диклоневровит твърди капсули
Dicloneurovit hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140143
Разрешение №	01-08-2023
BG/MA/MP -	63240
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа активните вещества:

Диклофенак натрий / Diclofenac sodium	50,00 mg
Тиамин хидрохлорид (витамин B ₁) / Thiamine hydrochloride (Vitamin B ₁)	50,00 mg
Пиридоксин хидрохлорид (витамин B ₆) / Pyridoxine hydrochloride (Vitamin B ₆)	50,00 mg
Цианокобаламин (витамин B ₁₂) / Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	0,25 mg

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа азобагрила понсо 4R (E124) и брилянтно черно BN (E151).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсулите имат тяло с цвят бордо и светло жълто-кафяво капаче.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диклоневровит е показан при възрастни за лечение на възпалителни заболявания, придружени с болка и възпалителни ревматични заболявания, като:

- Хроничен полиартрит;
- Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев);
- Остеоартроза;
- Спондилоартроза;
- Невралгия като цервикален синдром, лумбаго, ишиас.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Нежеланите реакции, свързани с прилагането на това лекарство могат да се сведат до минимум, като се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време, необходим за контролиране на симптомите.

За да остане пациента свободен от нежелани реакции е необходимо рискът да бъде сведен до минимум (вж. точка 4.4).

Дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от клиничната картина. Дневната доза обикновено трябва да бъде разделена на два или три приема.

Дозировка

В зависимост от тежестта на заболяването, препоръчителната доза е по 1 твърда капсула до 3 пъти на ден, съответстваща на 50 до 150 mg диклофенак натрий дневно.

Възрастни от 18-годишна възраст



Препоръчителната начална доза е 100 до 150 mg диклофенак натрий (съответстваща на 1 капсула от 2 до 3 пъти дневно).

Като поддържаща доза обикновено е достатъчна по 1 капсула един или два пъти дневно. Максималната доза от 3 капсули на ден не трябва да се надвишава.

Пациенти с бъбречно увреждане

Специални препоръки за дозиране не са проучвани. При пациенти с тежко бъбречно увреждане диклофенак е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Специални препоръки за дозиране не са проучвани. При пациенти с тежко чернодробно увреждане диклофенак е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст се изисква специално внимание, поради възможните съпътстващи заболявания или тегло, по-ниско от нормалното. Препоръчително е използването на най-ниската ефективна доза при пациенти в старческа възраст и при немошни пациенти с ниско телесно тегло. Пациентите трябва да са под наблюдение за опасност от гастроинтестинално кървене по време на терапия с НСПВС. (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Диклоневровит твърди капсули не трябва да се използва при деца на възраст от 0 до 18 години (виж точка 4.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Да се взема по време на хранене или непосредствено след храна.

Капсулите трябва да се поглъщат цели (не трябва да се дъвчат) с достатъчно количество течност.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Както другите нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), диклофенак също е противопоказан при пациенти, при които прилагането на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, е предизвикало или е засилило астма, уртикария или остър ринит.
- Активни стомашни или чревни язви, кървене или перфорация.
- Рецидивираща пептична язва или кървене (анамнеза за два или повече епизода на доказана язва или кървене).
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация - предизвикани от лечение с НСПВС.
- Хематологични заболявания (например, кръвни нарушения, увреждане на костния мозък, порфирия, хеморагична диатеза).
- Установена застойна сърдечна недостатъчност (клас II до IV съгласно класификацията на Нюйоркската асоциация за сърдечни заболявания (New York Heart Association, NYHA II-IV)).
- Ишемична болест на сърцето.
- Периферна артериална оклузивна болест.
- Мозъчно-съдово заболяване.
- Мозъчно-съдов кръвоизлив.
- Остър тежък кръвоизлив.
- Тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).
- В третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).



- Деца и юноши на възраст до 18-години (поради високото съдържание на витамини от група В)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи: Нежеланите реакции могат да бъдат намалени, като за овладяване на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вж. т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Специални предпазни мерки се изискват при прилагане на диклофенак по време на първия или втория триместър на бременността. Не се препоръчва употребата му по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Едновременно приложение на диклофенак със системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва, поради липсата на каквито и да било доказателства за синергични ефекти и вероятност за допълнителни нежелани реакции.

Гастро-интестинални ефекти

Стомашно-чревна кървене, язва и перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС, включително диклофенак. Те могат да се появят по всяко време в хода на терапията, със или без предупредителни симптоми или без предхождаща анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития. Обикновено те имат по-сериозни последици при пациенти в старческа възраст.

При поява на стомашно-чревна кръвоизлив или улцерация при пациенти, приемащи това лекарство, лечението трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се изискват непрекъснато медицинско наблюдение и специално внимание, когато се прилага диклофенак при пациенти със симптоми, предполагащи наличието на стомашно-чревна заболяване или с анамнеза за язва, кървене или перфорация на стомаха или червата (вж. точка 4.8).

Рискът от стомашно-чревна кървене, язва или перфорация е по-висок с повишаване на дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язви, особено усложнени с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с възможно най-ниската ефективна доза. За тези пациенти, както и за пациентите, при които се налага едновременно лечение с ниска доза ацетилсалицилова киселина (АСК) или други лекарствени продукти, които могат да увеличат стомашно-чревния риск, трябва да се обмисли комбинирана терапия с протективни лекарствени средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават за всякакви необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревна кървене), особено в началото на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от язва или кървене, като например перорални кортикостероиди, антикоагуланти, като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антиагреганти, като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

НСПВС трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревна заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като състоянието им може да се влоши (вж. точка 4.8).



НСПВС, включително диклофенак, може да са свързани с увеличен риск от изтичане от стомашно-чревна анастомоза. Препоръчва се внимателно медицинско наблюдение и повишено внимание при употребата на диклофенак след стомашно-чревна хирургична интервенция.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст е необходимо повишено внимание, тъй като терапията с НСПВС води до повече нежелани ефекти, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.

При пациенти в старческа възраст се изисква специално внимание поради основно медицински съображения. По-специално се препоръчва да бъде използвана най-ниската ефективна доза при немощни пациенти в старческа възраст и такива с ниско тегло (вж. точка 4.2)

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

За пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност е важно да се осигури подходящо наблюдение и консултиране по време на лечение с НСПВС, тъй като има съобщения за задържане на течности и оток.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак особено във високи дози (150 mg/дневно) и при продължително лечение, може да бъде свързана с увеличен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точки 4.3 и 4.4). Трябва да се използва минималната ефективна доза за възможно най-кратък период от време.

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), трябва да бъдат лекувани с това лекарство само след внимателна преценка. Тъй като сърдечно-съдовите рискове при прием на диклофенак се повишават с увеличаване на дозата и продължителността на приложение, трябва да бъде използвана възможно най-ниската ефективна дневна доза за най-кратък период. Нуждата на пациента от симптоматично облекчение и отговорът му към терапията трябва периодично да бъдат преоценявани.

Кожни реакции

При лечение с НСПВС много рядко са докладвани тежки кожни реакции, някои от които с фатален изход, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens - Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл) (вижте точка 4.8). Оказва се, че пациентите са с по-висок риск от тези реакции в началото на курса на лечение, като в повечето случаи реакцията се появява в първия месец на лечението. Приемът на диклофенак трябва да се преустанови при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или някакви други признаци на свръхчувствителност.

Чернодробни ефекти

Изисква се внимателно медицинско наблюдение при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като тяхното състояние може да се влоши. Както при други НСПВС, включително диклофенак, стойностите на един или повече чернодробни ензими може да се увеличат. По време на продължителна употреба на диклофенак, като предпазна мярка се препоръчва редовно проследяване на чернодробната функция. Ако отклоненията в резултатите от чернодробните функционални тестове персистират или се влошат, ако се задълбочат клиничните признаци или симптоми, показателни за чернодробно заболяване или, ако има други прояви (напр. еозинофилия, обрив и др.), приемът на диклофенак трябва да се преустанови. Възможно е да се появи хепатит, без продромални симптоми.

Изисква се внимание при употребата на това лекарство при пациенти с чернодробна порфирия, тъй като то може да предизвика пристъп.

Ефекти върху кръвообращението, бъбреците, воден и електролитен баланс

Тъй като има съобщения за задържане на течности и оток, свързани с лечение с НСПВС, включително диклофенак, особено внимание е необходимо при пациенти с нарушена сърдечна



или бъбречна функция, при пациенти с анамнеза за хипертония, при пациенти в старческа възраст, при пациенти, получаващи едновременно диуретици или други лекарства, които могат да окажат значително влияние върху бъбречната функция (вж. също "Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти").

При пациенти с голямо намаление в екстрацелуларния обем поради някаква причина, например преди или след големи хирургични интервенции, се изисква специално внимание поради възможни усложнения, свързани с кръвоизлив, електролитен/обемен дисбаланс. В такива случаи, като предпазна мярка при употребата на това лекарство, се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Рискът от нежелани бъбречни ефекти се увеличава, при едновременно приложение на диклофенак с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.5).

Хематологични ефекти

Както и при другите НСПВС, при продължително лечение с диклофенак се препоръчва проследяването на кръвната картина.

Обърнете специално внимание (мониторинг) за коагулационни нарушения и тромбоцитопения (вж. също точка 4.3). Подобно на други НСПВС, в по-високи дози диклофенак може временно да инхибира тромбоцитната агрегация.

Централна нервна система

Изисква се повишено внимание при пациенти с тежки психични заболявания, епилепсия или паркинсонизъм (вж. също точка 4.8).

Наблюдавани са невропатии при продължителен прием (повече от 6 до 12 месеца) на витамин В6 в дневни дози над 50 mg, както и при краткосрочен прием (над 2 месеца) на витамин В6 в дози над 1 g дневно. При появата на признаци на периферна сензорна невропатия (парестезия), дозата трябва да се преразгледа и при необходимост приемът на лекарствения продукт да се спре.

Съществуваща отпреди астма / свръхчувствителност / имунна система

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, оток на носната лигавица (назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични респираторни инфекции (по-специално симптоми, подобни на алергичен ринит) реакциите към НСПВС, като обостряне на астмата (т.нар. непоносимост към аналгетици / аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария, са по-чести, отколкото при други пациенти. Затова при тези пациенти са препоръчителни специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това също се прилага към пациенти алергични към други вещества, получаващи кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Както при други НСПВС, диклофенак може да предизвика алергични реакции, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, въпреки, че лекарството не е било прилагано преди. Реакциите на свръхчувствителност могат да прогресират до синдром на Kounis — сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на такива реакции може да включват болка в гърдите, която възниква във връзка с алергична реакция към диклофенак. Пациентите трябва да бъдат информирани, че когато получат реакции на свръхчувствителност като: оток на лицето, оток на дихателните пътища (напр. оток на ларинкса), задух, астма, тахикардия, кожни реакции (еритем, екзантема, уртикария, пруритус) и / или спад в кръвното налягане, трябва да спрат приема на лекарството и незабавно да потърсят медицинска помощ.

Изисква се специално внимание при пациенти със системен лупус еритематозус и смесено заболяване на съединителната тъкан. При тези пациенти, подлежащи на лечение с НСПВС са съобщавани симптоми на асептичен менингит със скованост на врата, главоболие, гадене, повръщане, повишена температура и нарушено съзнание, (вж. точка 4.8 нарушения на нервната система).

Обща информация



Поради фармакодинамичните си свойства това лекарство, подобно на други НСПВС, може да маскира признаците и симптомите на инфекция (напр. болка). Пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят лекарска помощ, ако болката и другите признаци на възпаление остават или се обострят, например влошено общо състояние или повишена температура по време на лечението.

Предизвикано от аналгетици главоболие

При продължителна и неправилна употреба на аналгетици за дълъг период от време и във високи дози, може да се появи главоболие, което не трябва да се лекува с повишени дози на лекарството. Пациентите трябва да бъдат информирани за това, ако е необходимо.

Нефропатия предизвикана от аналгетици

Хроничната употреба на аналгетици и особено едновременната употреба на комбинация от няколко аналгетика, може да доведе до трайно бъбречно увреждане, с риск от бъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това, ако е необходимо.

Лабораторни изследвания

В зависимост от продължителността на лечение трябва да бъдат проследявани серумна йонограма, алкално-киселинен баланс, баланс на течностите, активност на серумните чернодробни ензими, бъбречна функция, кръвна картина, коагулационен тест и изследване на хемокултура.

Нивото на кръвната захар трябва да се проследява при едновременно приложение с перорални антидиабетни лекарства.

При едновременното прилагане с калий-съхраняващи диуретици трябва да бъдат проследявани нивата на серумния калий. При едновременното приложение с антикоагуланти трябва да бъде проследявано кръвосъсирването.

При прием на витамин В12, в клиничната картина и в лабораторните показатели за фуникуларна миелоза или пернициозна анемия може да се повлияе специфичността на теста.

За допълнителна информация, вижте точка 4.5.

За информация относно на женския фертилитет, вижте точка 4.6.

Помощни вещества с известно действие

Диклодевровит съдържа азобагрила понсо 4R (E124) и брилянтно черно BN (E151), които могат да причинят алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинация на дикофенак с:	Възможни са следните реакции:
<i>Други НСПВС</i>	Увеличаване на нежеланите реакции, особено повишен риск от стомашно-чревна улцерация или кръвоизлив, вижте точка 4.4 (непрепоръчителна комбинация)
<i>Ацетилсалицилова киселина</i>	Понижаване на серумните концентрации на двете лекарства и повишен риск от стомашно-чревни увреждания (непрепоръчителна комбинация).



Сърдечни гликозиди напр. Дигоксин (лекарства за сърдечна недостатъчност)	Повишени нива на сърдечните гликозиди в кръвта - препоръчват се съответно проследяване и където е необходимо, коригиране на дозата
Хинолонови антибактериални лекарствени продукти	Докладвани са отделни случаи на гърчове (непрепоръчителна комбинация)
Зидовудин	Повишен риск от хематотоксичност
Кортикостероиди	Увеличен риск от стомашно-чревна язва или кръвоизлив (вж. точка 4.4)
Антикоагуланти и антитромбоцитни средства	Препоръчва се внимание, тъй като едновременният прием може да увеличи риска от кръвоизлив. Независимо от това, че клиничните проучвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти приемащи едновременно диклофенак и антикоагуланти. Затова се препоръчва внимателно проследяване на такива пациенти.
Фенитоин	Поради очаквано увеличаване на плазмените нива на фенитоин се препоръчва подходящ контрол, и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors SSRI)	Повишен риск от стомашно-чревен кръвоизлив (вж. точка 4.4)
Моклобемид	Увеличаване на ефектите на диклофенак
Литий	Увеличаване на плазмените нива на литий – препоръчва се проследяване и ако е необходимо, коригиране на дозата
Мощни CYP2C9 инхибитори (като сулфинпиразон и вориконазол)	Значително увеличаване на плазмените нива на диклофенак, поради инхибиране на метаболизма на диклофенак (препоръчват се намаляване на дозата на това лекарство и проследяване)
Диуретици, калий-съхраняващи	Увеличен ефект и риск от хиперкалиемия (препоръчва се проследяване на кръвното налягане и нивата на калий)
Триамтерен	Бъбречна недостатъчност
Диуретици или антихипертензивни средства (напр. бета-блокери, ACE инхибитори)	Вижте точка 4.4; Както при всички НСПВС, възможно е намаляване на антихипертензивния ефект (препоръчва се по-често проследяване на кръвното налягане, особено при пациенти в старческа възраст). Повишен риск от нефротоксичност, в резултат на инхибиране на циклооксигеназата (може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти - препоръчва се проследяване на бъбречната функция, наложителна е адекватна хидратация). Вижте също „калий-съхраняващи диуретици“
Метотрексат	Диклофенак може да инхибира бъбречен клирънс на метотрексат. Препоръчва се повишено внимание, когато метотрексат се приема по-малко от 24 часа, преди или след



	лечение с метотрексат, тъй като концентрациите на метотрексат в кръвта може да се повишат и токсичността му да се увеличи
<i>Циклоспорин</i>	Хиперкалиемия, увеличен риск от стомашно-чревни увреждания, нефротоксичност и хепатотоксичност (да се избягва комбинация или да се прилага по-ниска доза диклофенак; препоръчва се проследяване на чернодробната и бъбречната функции)
<i>Такролимус</i>	Хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност (комбинация, която трябва да се избягва)
<i>Перорални антидиабетични средства</i>	Възможни са флуктуации в нивата на кръвната захар (препоръчва се допълнително проследяване на кръвната захар)
<i>Холестирамин, колестипол</i>	Забавяне или намаляване на абсорбцията на диклофенак; това лекарство трябва да се прилага 1 час преди или от 4 до 6 часа след приложението на холестирамин/колестипол
<i>Триметоприм</i>	Хиперкалиемия (препоръчва се внимателно проследяване)
<i>Алкохол</i>	Увеличен риск от обостряне на потенциален стомашно-чревен кръвоизлив (комбинацията трябва да се избягва)

Комбинация на тиамин с:	Възможни са следните реакции:
<i>5-флуороурацил</i>	Конкурентно инхибиране на фосфорилирането на тиамин до тиамин пирофосфат - инактивиране на тиамин
<i>Антиацидни средства</i>	Намалена абсорбция на тиамин
<i>Бримкови диуретици, напр. фуросемид</i>	Инхибиране на тубулната реабсорбция, а следователно и увеличена екскреция на тиамин по време на продължителна терапия (понижаване на тиаминовите нива)
<i>Алкохол, черен чай</i>	Намалена абсорбция на тиамин
<i>Напитки, съдържащи сулфити (напр., вино)</i>	Увеличено разграждане на тиамин

Комбинация на пиридоксин с:	Възможни са следните реакции:
<i>Пиридоксинови антагонисти (напр. изониазид, хидралазин, D-пенициламин, циююсерин)</i>	Увеличена нужда от витамин B6
<i>L-dopa</i>	Намален ефект на леводопа

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Диклофенак

Инхибирането на синтеза на простагландини, може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио-феталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез в периода на ранната бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдова малформация се увеличава от по-малко от 1 % до приблизително 1,5 %. Смята се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечението.



При животни прилагането на инхибитор на простагландиновия синтез повишава пре- и пост-имплантационната загуба и ембриофеталната смъртност.

В допълнение се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови малформации при животни, получавали инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенезата.

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на диклофенак може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. В допълнение са докладвани съобщения за констрикция на *ductus arteriosus*, вследствие на лечение през втория триместър, в повечето случаи, обратима, след прекратяване на лечението. Затова през първия и втория триместър на бременността, диклофенак не трябва да се прилага, освен, ако това е крайно необходимо. Ако диклофенак се използва от жена, която планира да забременее, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да бъде възможно най-ниска, а продължителността на лечението да е възможно най-кратка. След експозиция на диклофенак в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък, трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и констрикция на *ductus arteriosus*. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или констрикция на *ductus arteriosus*.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландин могат:

- да изложат плода на следните рискове:
 - кардиопулмонална токсичност (преждевременно стеснение/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция (вж. по-горе);
- да изложат майката и новороденото, в края на бременността, на следните рискове:
 - възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да се появи дори при много ниски дози;
 - инхибиране на контракциите на матката, водещо до забавено или удължено раждане.

Затова диклофенак е противопоказан по време на третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Тиамин (витамин B1), пиридоксин (витамин B6) и цианокобаламин (витамин B12)

Дозите на витамините, които се намират в тази комбинация значително надвишават препоръчаните дневни дози за бременни жени. Следователно, този лекарствен продукт не трябва да се приема през първите два триместъра на бременността.

Кърмене

Тиамин (витамин B1), пиридоксин (витамин B6) и цианокобаламин (витамин B12), както и малки количества от диклофенак, се секретират в кърмата. Това лекарство не трябва да се употребява по време на кърмене, за да се избегнат нежелани ефекти върху кърмачето.

Фертилитет

Диклофенак

Простагландините играят важна роля в овулацията, имплантацията и васкуларизацията на плацентата. Подобно на други НСПВС, употребата на диклофенак може да повлияе неблагоприятно женския фертилитет и затова не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат трудности със забременяването или провеждат изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на диклофенак.

Витамины B1, B6 и B12

Липсват данни относно въздействието на витамини B1, B6 и B12 върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Този лекарствен продукт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациенти, които имат нежелани реакции, като зрителни смущения, замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат НСПВС, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с прием на диклофенак, засягат стомашно-чревния тракт. Има случаи на поява на пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, понякога фатални, особено при пациенти в старческа възраст. Описани са случаи на гадене, повръщане, диария, флатуленция, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, язви в устата, обостряне на улцерозен колит и болест на Crohn, след прием на НСПВС (вж. също точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Съобщава се за едем, хипертония и сърдечна недостатъчност свързани с прием на НСПВС.

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат увеличен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент), свързани с прием на диклофенак, особено във високи дози (150 mg/ден) и при продължително лечение (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят приема на това лекарство и незабавно да потърсят медицински съвет, ако изпитат някой от следните симптоми на възможни сериозни нежелани реакции:

- Стомашен дискомфорт, киселини или коремна болка;
- Хематемеза (повръщане на кръв), промяна на цвета на изпражненията или кръв в урината;
- Кожни реакции, като обрив или пруритус;
- Затруднено дишане, диспнеа или недостиг на въздух, подуване в областта на главата;
- Пожълтяване на кожата или очите;
- Тежка умора с понижен апетит;
- Персистираща болка в гърлото, лезии в устата, изтощение или повишена температура;
- Епистаксис (кървене от носа), кожен кръвоизлив;
- Подуване на лицето, ходилата или краката;
- Намалено отделяне на урина с тежка умора;
- Силно главоболие или скованост на врата;
- Гръдна болка;
- Замъглено съзнание.

Резюме на нежеланите лекарствени реакции

Класификацията на нежеланите реакции се основава на информацията за тяхната честота:

Класифицирането на нежеланите лекарствени реакции се основава на информацията за тяхната честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки:	$< 1/10\,000$
С неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Следните нежелани реакции са докладвани при краткосрочна или дългосрочна употреба на това лекарство или други форми на приложение на диклофенак:

Инфекции и инфестации



Много редки: Съобщава се за временно, свързано с употребата на НСПВС, обостряне на възпаление във връзка с инфекции. Това би могло да се свърже с механизма на действие на НСПВС.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза.

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност, анафилактични/анафилactoидни реакции (включително хипотония и шок).

Много редки: ангиоедем (включително оток на лицето).

Психични нарушения

Много редки: дезориентация, депресия, безсъние, кошмари, раздразнителност, психотични реакции.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, световъртеж, умора, сънливост.

Много редки: сетивни нарушения, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, нарушения на вкуса, мозъчно-съдови инциденти.

С неизвестна

честота: продължителният прием (повече от 6 до 12 месеца) на дневни дози, надвишаващи 50 mg витамин B6, може да предизвика периферна сензорна невропатия.

Нарушения на очите

Нечести: зрителни нарушения (замъглено или двойно виждане).

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: преходни нарушения на слуха, тинитус.

Сърдечни нарушения

Много редки: палпитации, болка в гърдите, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда.

С неизвестна

честота: синдром на Kounis.

Съдови нарушения

Много редки: хипертония, васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: астма (включително диспнея).

Много редки: пневмонит.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане, диария, незначителна загуба на кръв.

Чести: диспепсия, коремна болка, флатуенция, понижен апетит.

Редки: гастрит, хематемеза, стомашно-чревно кървене, хеморагична диария, мелена, стомашно-чревна язва (със или без кървене или перфорация).

Много редки: колит (включително кървене и възпаление на дебелото черво и обостряне на улцерозен колит или болест на Crohn), запек, стоматит (включително язви в устата), глосит, езофагеални лезии, чревни стриктури, подобни на диафрагмални (при перорални лекарствени форми), панкреатит.

С неизвестна

честота: исхемичен колит.

Хепатобилиарни нарушения



Чести: нарушена чернодробна функция (повишение на серумните трансаминази).
Нечести: хепатит, жълтеница, чернодробно увреждане.
Много редки: фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, пруритус.
Нечести: уртикария.
Много редки: булозни кожни реакции, екзема, еритема, еритема мултиформе, синдром на Stevens - Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, алоpecia, реакция на фоточувствителност, пурпура, алергична пурпура (пурпура на Henoch-Schonlein).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефрозен синдром, (туболо) интерстициален нефрит, папиларна некроза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: импотентност.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение

Редки: едем.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. "Дамян Груев" № 8,

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Диклофенак

Клиничната картина при предозиране с диклофенак не е типична. Предозирането може да предизвика симптоми, като повръщане, стомашно-чревен кръвоизлив, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случаите на значително отравяне са възможни остра бъбречна недостатъчност или чернодробно увреждане, както и потискане на дишането и цианоза.

Витамин B1

Тиаминът има широк терапевтичен спектър. Много високите дози (над 10 g) имат ганглий – блокиращ ефект и подобно на курарето потискат провеждането на нервните импулси.

Витамин B6

Токсичният потенциал на витамин B6 се счита за много нисък. Въпреки това, дългосрочната употреба (повече от 6 до 12 месеца) на дневни дози надвишаващи 50 mg витамин B6, може да причини периферна сензорна невропатия. Продължителната употреба на витамин B6 над 2 месеца на дози надвишаващи 1 g на ден, може да предизвика невротоксични странични ефекти.

Описани са невропатии с атаксия и сензорни нарушения, церебрални конвулсии с промени в ЕЕГ и в отделни случаи хипохромна анемия и себореен дерматит при прием на повече от 2 g дневно.

Витамин B12



След парентерално приложение на високи дози (в редки случаи също след перорално приложение) са наблюдавани, алергични реакции, екзематозни кожни изменения и бенигнена форма на акне.

Лечение

Диклофенак

Няма специфичен антидот. Лечението при предозиране се провежда симптоматично под контрол на жизнените функции.

В случай на перорален прием, остатъците на това лекарство може да бъдат отстранени, чрез стомашна промивка, приемане на активен въглен и лаксативи. Трябва да се вземат помощни мерки и да се проведе симптоматично лечение на усложнения, като хипотония, бъбречна недостатъчност, конвулсии, стомашно-чревни нарушения и потискане на дишането. Специалните мерки, като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия, няма да са от полза за елиминиране на НСПВС, поради свързването им в голяма степен с плазмените протеини и екстензивния им метаболизъм.

След поглъщане на потенциално токсична много висока доза, може да се обмисли прилагане на активен въглен, както и деконтаминация на стомаха (т.е. повръщане, стомашна промивка).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и противоревматични продукти, Производни на оцетната киселина и сродни вещества. АТС код: M01AB55

Диклоневровит е комбинация от диклофенак натрий, и невротропните витамини – В1, В6 и В12.

Механизъм на действие

Диклофенак, е нестероидно вещество, има противоревматични, противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства, главно поради инхибирането на простагландиновия синтез и във високи дози, временно инхибира експериментално индуцираната тромбоцитна агрегация. При хората, диклофенак намалява болката, отока и повишената температура, причинени от възпалителен процес. Освен това, диклофенак инхибира АДФ -индуцираната и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Витамините В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин) са коензими, участващи в метаболитните процеси, от особено значение за нервния метаболизъм и подпомагащи аналгетичния ефект на диклофенак натрий.

Терапевтичното приложение на тези витамини във връзка със заболяванията на нервната система служи от една страна, за компенсиране на съпътстващи дефицити (вероятно в резултат на повишени нужди във връзка със заболяването), и от друга страна за стимулиране на естествените възстановителни механизми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Диклофенак

Абсорбция

Диклофенак се абсорбира напълно.

Терапевтичните плазмени концентрации са в диапазона от 0,7 до 2,0 $\mu\text{g/ml}$.

Средни пикови плазмени концентрации от 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (5 $\mu\text{mol/L}$) се достигат около два часа след прилагане на доза от 50 mg. Има линейна зависимост между абсорбираното и приложеното количество.



Когато капсулата се приема по време или след хранене, преминаването през стомаха е по-бавно, отколкото, ако капсулата бъде приета преди хранене. Абсорбираното количество диклофенак ще остане същото. Приблизително половината от активното вещество се метаболизира по време на първото преминаване през черния дроб ("ефект на първо преминаване"), на което се дължи различието в бионаличността при перорално и ректално приложение, в сравнение с парентералното приложение. Фармакокинетичното поведение не се променя при многократно приложение. Не се наблюдава кумулиране, при спазване на препоръчителните дневни дозови интервали.

Разпределение

Протеиновото свързване е 99,7 %, предимно с албумин.

Явният обем на разпределение може да бъде изчислен и е 0,12 до 0,17 l/kg. Диклофенак навлиза в синовиалната течност. Максималните концентрации там се измерват 2 до 4 часа след достигане на пикови плазмени стойности. Явният полуживот на елиминиране от синовиалната течност е 3 до 6 часа. До два часа след достигане на пикови плазмени стойности, концентрациите на активното вещество вече са по-високи в синовиалната течност, отколкото в плазмата и остават по-високи в продължение на до 11 часа.

Биотрансформация

Биотрансформацията на диклофенак се извършва частично чрез глюкуронидиране на интактната молекула, но главно чрез единично и многократно хидроксилиране и метоксилиране. В резултат на това се получават няколко фенолни метаболита, които след това до голяма степен се конюгират с глюкуронова киселина. Два от тези фенолни метаболита са фармакологично активни, макар и в много по-малка степен от диклофенак.

Елиминиране

Елиминирането на диклофенак от плазмата става със системен клирънс, който е от 263 ± 56 ml/min (средна стойност $\pm$ CO). Терминалният полуживот е 1 до 2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни метаболита също имат кратък плазмен полуживот от 1 до 3 часа. Практически неактивният метаболит 3'-хидрокси-4'-метокси-диклофенак има значително по-дълъг полуживот. Приблизително 60% от приложената доза се екскретира в урината, като глюкуронид на интактната молекула и под формата на метаболити, които също са предимно конюгирани с глюкуронова киселина. По-малко от 1% се екскретира в непроменена форма. Останалата част от дозата се екскретира под формата на метаболити, чрез жлъчката в изпражненията.

Тиамин

След перорално приложение тиаминът се подлага на дозо-зависим двоен транспортен механизъм: активна абсорбция до концентрации от 2 μ mol и пасивна дифузия при концентрации над 2 μ mol. Елиминационният полуживот е приблизително 4 часа.

Човешкото тяло може да съхранява около 30 mg тиамин. Поради бързия метаболизъм на тиамин, капацитета на съхранение е много ограничен от 4 до 10 дни.

Пиридоксин

Пиридоксинът се абсорбира бързо, главно в горните отдели на стомашно-чревния тракт, с максимум на екскреция между 2 и 5 часа.

В организма могат да се съхраняват около 40 до 150 mg, екскрецията в урината е 1,7 до 3,6 mg на ден.

Кобаламин

Абсорбцията от стомашно-чревния тракт се извършва по 2 механизма:

- Освобождаване чрез стомашните киселини и незабавно свързване с вътрешния фактор;
- Пасивно навлизане в кръвта независимо от вътрешния фактор;

При дози над 1,5 μ g последният механизъм е от по-голямо значение.

Пациенти с пернициозна анемия абсорбират приблизително 1% след перорално приложение от 100 μ g и повече.



Витамин В12 се съхранява главно в черния дроб, дневната нужда на организма е 1 µg. Степента на обмяна е 2,5 µg В12 на ден или 0,05% от общото количество съхранено в организма. Витамин В12 се секретира главно в жлъчката и по-голямата част от него се реабсорбира, чрез ентерохепаталната циркулация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Диклофенак

Въз основа на конвенционални изпитвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и карценогенен потенциал, неклиничните данни не показват особен риск за хората извън вече описаните в други точки на Кратката характеристика на продукта.

Хронична токсичност на диклофенак е доказана при проучвания върху животни, главно под формата на лезии и язви в стомашно-чревния тракт.

При 2-годишно проучване за токсичност е наблюдавано дозозависимо увеличение на сърдечните тромботични оклузии при плъхове, третирани с диклофенак.

В проучвания върху животни за репродуктивна токсичност, диклофенак е причинил инхибиране на овулацията при зайци, нарушения на имплантацията и ранното ембрионално развитие при плъхове. Бременността и продължителността на раждането са били удължени от диклофенак. Ембриотоксичният потенциал на диклофенак е проучен при два животински вида (плъхове, зайци). Фетална смърт и забавяне на растежа са възникнали при дози в матерно-токсичния диапазон. На база на наличните данни, диклофенак не се счита за тератогенен. Дози под матерно-токсичните нива нямат ефект върху постнаталното развитие на потомството. Незначителните ефекти на диклофенак върху репродуктивните параметри и раждането, както и *in-utero* стеснението на Боталовия проток са фармакологични ефекти на този клас инхибитори на простагландиновата синтеза.

Витамины В1, В6 и В12

На базата на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал, наличните данни не показват особени рискове за хората.

Хронична токсичност: Данните за токсичност на витамин В1 при животни са ограничени. Липсват данни за хронична и субхронична токсичност при излагане на водоразтворими производни на тиамин във високи дози.

При кучета, пероралното приложение на 150 mg витамин В6 на kg телесно тегло/ден за период от приблизително 100 дни е предизвикало атаксия, мускулна слабост, нарушения на равновесието и дегенеративни промени на аксоните и миелиновите обвивки. В допълнение в проучвания при животни, след приложение на високи дози витамин В6, са настъпили сензорни невропатии и общи функционални промени на централната нервна система.

Данните относно токсичността на витамин В12 от проучванията върху животни са ограничени, но обикновено се показва, че витамин В12 има ниска токсичност.

Репродуктивна токсичност: Приемът на витамин В1 с майчиното мляко повлиява статуса и метаболизма на тиамин в поколението.

Витамин В6 не е изследван достатъчно в проучвания върху животни. В проучване при плъхове няма доказателства за тератогенен потенциал. Проучване за ембриотоксичност при плъхове не показва данни за тератогенен потенциал. При мъжки плъхове прилагането на много високи дози витамин В6 води до вредни ефекти върху сперматогенезата.

Няма съобщения за никакви нежелани реакции върху мъжкия или женския фертилитет, или за пре- и постнаталното развитие след прилагане на витамин В12.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:



лизинов хидрохлорид
микрокристална целулоза
магнезиев стеарат
колоиден силициев диоксид

Обвивка на капсулата:

желатин
понсо 4R (E124)
брилянтно черно BN (E151)
червен железен оксид
жълт железен оксид
титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al или PVDC/Al блистер съдържащ 10 или 15 капсули. Три блистера от 10 капсули или два блистера от 15 капсули с листовка за пациента в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20140143

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.04.2014
Дата на подновяване: 02.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



06/2023

