

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Критична характеристика на продукта - Приложение I

Към Рег. № **9700463**

Разрешение № **B6/HM/Mp-60821**

10-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Наклофен дуо 75 mg капсули с изменено освобождаване

Naklofen duo 75 mg modified release capsules

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с изменено освобождаване съдържа 75 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*), (25 mg под формата на стомашно-устойчиви пелети, 50 mg - под формата на пелети с удължено освобождаване).

Помощни вещества с известно действие:

- Захароза 88,32 mg /капсула

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с изменено освобождаване

Капсулите са бели със сини капачета. Капсулите са пълни с бели до кремави на цвят пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Заболявания, при които се изисква противовъзпалително и/или аналгетично действие:

- Възпалителни ревматични заболявания: ревматоиден артрит, серонегативен спондилоартрит, хроничен ювенилен артрит, други артрити.
- Дегенеративни заболявания на ставите и гръбначния стълб: артроза, спондилоза.
- Артрити, причинени от кристали: подагра, псевдоподагра.
- Извънставен ревматизъм: периартрит, бурсит, миозит, тендинит, синовит.
- Други възпалителни или болезнени състояния на мускулно-скелетния апарат.

Като аналгетик, Наклофен дуо се прилага при травми на меките тъкани, след раждане когато майката не кърми, при първична и вторична дисменорея, при различни стоматологични процедури, след хирургични интервенции и при бъбречни и жлъчни колики.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възможно е лечение само с една форма на лекарствения продукт или в комбинация, но трябва да се има предвид общата дневна доза да бъде 150 mg.

възрастни	Дневна доза	
	Начално лечение	Поддържащо лечение
капсули (75 mg)	2 x 1 капсула	1 капсула

Когато симптомите са тежко проявени (особено сутрин), може да се дава, за кратък период от време, наведнъж цялата дневна доза от капсулите Наклофен дуо (2 капсули).



Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Педиатрична популация

Наклофен дуо не е подходящ за използване при деца под 14 годишна възраст.

Метод на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност, по време на хранене или непосредствено след него.

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към салицилати и други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.
- Подобно на други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), диклофенак е противопоказан също и при пациенти, при които пристъпите на астма, уртикария или остри ринити се усилват от ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорации.
- История на стомашно-чревно кървене или перфорации, свързани с предишна терапия с НСПВС. Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва / кръвоизлив (два или повече епизода на доказана язва или кървене).
- Тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност.
- Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчносъдова болест.

Наклофен дуо не е подходящ за деца.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте точка 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечносъдови рискове).

Трябва да се избягва едновременното приложение на диклофенак със системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 поради липсата на доказателства, свидетелстващи за синергична полза и поради възможността от допълнителни нежелани реакции.

Особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст, приемащи основни лекарствени групи. При тези пациенти, както и при пациентите с ниско телесно тегло, се препоръчва употреба на най-ниската ефективна доза.

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.

Както при всички останали НСПВС, могат да настъпят алергични реакции, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, в редки случаи при диклофенак, докато при първа предходна експозиция към лекарствения продукт. Реакциите на свръхчувствителност може също така 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.

Подобно на останалите НСПВС, поради фармакодинамичните си свойства диклофенак може да замаскира признаците и симптомите на инфекции.

Стомашно-чревни ефекти

При всички НСПВС, включително и при диклофенак, са съобщавани случаи на кървене от стомашно-чревния тракт, язви или перфорация, които могат да бъдат фатални и могат да настъпят на всеки етап от лечението, с или без предупредителни симптоми или данни за анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти. Последствията са по-тежки при пациенти в старческа възраст. Ако при пациенти, лекувани с диклофенак настъпи кървене от стомашно-чревния тракт или се образува язва, приема на лекарството трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се налага строг медицински контрол и е необходимо специално внимание, когато диклофенак се предписва на пациенти със симптоми, указващи стомашно-чревни нарушения или с анамнестични данни, предполагащи язва на стомаха или червата, кървене или перфорация (вж. точка 4.8). Рискът за кървене от стомашно-чревния тракт е по-висок при покачване на дозата на НСПВС и при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кървене или перфорация.

При пациенти в старческа възраст има по-голям риск от по-честа поява на нежелани реакции при лечение с НСПВС, особено на кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация, които могат да бъдат фатални.

За намаляване на риска от токсичност за стомашно-чревния тракт при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кървене или перфорация, и при пациенти в старческа възраст, лечението трябва да се започва и поддържа с най-малката ефективна доза.

При тези пациенти, а също и при пациенти имащи едновременно нужда от лекарства съдържащи ниски дози ацетилсалицилова киселина (ASA)/аспирин или други продукти, за които е възможно да увеличат риска за стомашно-чревния тракт, трябва да се има в предвид комбинирана терапия с протективни продукти (напр. инхибитори на протонната помпа или мизопростол).

Пациенти с анамнеза за токсични прояви от страна на стомашно-чревния тракт, особено пациенти в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни симптоми от страна на корема (особено кървене). Препоръчва се внимателно приложение при пациенти, получаващи едновременно лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като системни кортикостероиди, антикоагуланти, анти-тромботични продукти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).

Необходим е строг медицински контрол и внимание при пациенти с улцерозен колит или болест на Крон, тъй като състоянието им може да се влоши (вж. точка 4.8).

Чернодробни ефекти

Необходим е строг медицински контрол, когато се предписва диклофенак на пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като състоянието им може да се влоши.

Както и при другите НСПВС, включително диклофенак, могат да се повишат стойностите на един или повече чернодробни ензими. Като предпазна мярка при продължително лечение с диклофенак е необходимо периодично да се следи чернодробната функция. Ако стойностите на чернодробните показатели продължават да бъдат извън нормата или се покачват в по-голяма степен, ако се появят признаци или симптоми на чернодробно заболяване или ако настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), приложението на диклофенак трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи при употребата на диклофенак и без проявяващи симптоми.



Повишено внимание е необходимо при употреба на диклофенак от пациенти с чернодробна порфирия, поради възможността той да отключи пристъп на заболяването.

Бъбречни ефекти

Тъй като са докладвани случаи на задържане на течности и отоци по време на лечение с НСПВС, включително диклофенак, е необходимо особено внимание при пациенти с увредена сърдечна или бъбречна функция, с анамнеза за хипертония, пациенти в старческа възраст, пациенти, едновременно приемащи диуретици или лекарствени продукти, които могат сериозно да повлияят бъбречната функция, както и при пациентите със съществено намаляване на екстрацелуларния обем, независимо от причината, напр. преди и след големи хирургични интервенции (вж. точка 4.3). В тези случаи, като предпазна мярка при употреба на диклофенак се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Спирането на терапията обикновено се последва от възстановяване на изходното състояние.

Кожни ефекти

Тежки кожни реакции, някои от които фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с приема на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда, че най-високият риск за пациентите да развият тези реакции е рано в хода на лечението, в повечето случаи началото на реакцията настъпва в първия месец. Приемът на Наклофен трябва да се преустанови при първите прояви на кожен обрив, лигавични лезии или каквито и да било други прояви на свръхчувствителност.

Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти:

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни последователно сочат повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или удар) свързани с употребата на диклофенак, особено във високи дози (150 mg дневно) и продължително лечение.

Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка.

Тъй като сърдечносъдовият риск при диклофенак може да нарасне с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се прилага най-ниската ефективна дневна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преоценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.

Пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на сериозни атеротромботични събития (напр. гръдна болка, недостиг на въздух, слабост, неясен говор), които могат да възникнат внезапно. В случай на подобно събитие, пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекар незабавно.

Хематологични ефекти

При продължителна употреба на диклофенак, както при останалите НСПВС, е препоръчително, редовно да се проследява кръвната картина.

Както останалите НСПВС, диклофенак може временно да потисне агрегацията на тромбоцитите. Пациентите с нарушения в кръвосъсирването трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Повишено внимание се изисква при пациенти с епилепсия и такива, които се лекуват с антикоагуланти или фибринолитични.



Съпътстваща астма

При пациентите с астма, в сравнение с другите пациенти, са по-чести сезонните алергични ринити, отокът на носната лигавица (т.нар. носни полипи), хронични обструктивни белодробни заболявания или хронични инфекции на дихателните пътища (особено, ако са свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакции спрямо НСПВС като ексацербация на астмата (т. нар. непоносимост към аналгетици/ аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария. Поради това при тези пациенти са необходими специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това се отнася също така и за пациенти, алергични към други субстанции (напр. кожни реакции, сърбеж или уртикария).

При инфекциозни заболявания противовъзпалителният и антипиретичният ефект на диклофенак трябва да се взема предвид, тъй като може да замаскира симптомите на тези заболявания.

Както и всички останали лекарствени продукти предписвани при пациенти в старческа възраст, диклофенак трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза.

Важна информация за някои от помощните вещества на Наклофен дуо
Наклофен дуо съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изброените по-долу взаимодействия включват наблюдаваните при диклофенак стомашно-устойчиви таблетки и/или други лекарствени форми на диклофенак.

Литий: при едновременно приложение с литий, диклофенак може да повиши плазмените концентрации на лития. Препоръчва се проследяване на серумните нива на лития.

Дигоксин: при едновременно приложение, диклофенак може да повиши плазмените концентрации на дигоксина. Препоръчва се проследяване на серумните нива на дигоксина.

Диуретици и антихипертензивни лекарства: Както при останалите НСПВС, едновременното приложение на диклофенак с диуретици или антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори)) може да намали антихипертензивния им ефект. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание и пациентите, най-вече тези в старческа възраст, периодично трябва да се проследяват стойностите на артериалното си налягане. Поради повишения риск от нефротоксичност, пациентите трябва да бъдат добре хидратирани, и да им бъде проследявана бъбречната функция при започване на комбинирано лечение с диуретици и АСЕ инхибитори, както и периодично след това. Съпътстващото лечение с калий-съхраняващи лекарствени продукти може да се асоциира с повишени серумни концентрации на калия, поради което е необходимо често мониториране на стойностите му (вж. точка 4.4.).

Лекарства причиняващи хиперкалиемия: Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да бъде свързано с повишени серумни нива на калий, които следва да се проследяват често.

Други НСПВС и кортикостероиди: Едновременното приложение на диклофенак с други системни НСПВС или кортикостероиди може да повиши честотата на нежеланите странични ефекти и чревни лекарствени реакции (вж. точка 4.4.).

Антикоагуланти и анти-тромботични лекарствени продукти: Необходимо е особено внимание при едновременната им употреба, тъй като може да се повиши рискът кървене (вж. точка 4.4.). Въпреки че клиничните проучвания не сочат, че диклофенак повлиява действието на



антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кървене при пациенти, приемащи едновременно диклофенак и антикоагуланти. Поради това се препоръчва стриктно проследяване на тези пациенти.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): Едновременното приложение на системни НСПВС, включително диклофенак, и SSRIs може да увеличи риска от кървене от стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4).

Антидиабетни лекарствени продукти: Клиничните проучвания показват, че диклофенак може да се прилага едновременно с перорални антидиабетни лекарства, без да повлиява техния клиничен ефект. В хода на лечение с диклофенак, обаче, се съобщава за изолирани случаи на хипогликемия и хипергликемия, налагащи промени в дозата на антидиабетните продукти. Във връзка с това, като предпазна мярка, се препоръчва наблюдение на нивата на кръвната захар по време на едновременно приложение на двете лекарства.

Пробенецид: Лекарствата, съдържащи пробенецид, могат да забавят екскрецията на диклофенак.

Метотрексат: Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като така повишава нивата на метотрексат. Повишено внимание е необходимо при приложение на НСПВС, включително диклофенак, в срок по-малък от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, поради възможността за повишаване на плазмената концентрация на метотрексат и увеличаване на токсичността му.

Циклоспорин: Както останалите НСПВС, диклофенак може да повиши нефротоксичността на циклоспорин поради повлияване на бъбречните простагландини. Поради това той трябва да се прилага в по-ниски дози отколкото при пациенти не приемащи циклоспорин.

Хинолонови антибактериални лекарства: Съобщава се за изолирани случаи на гърчове, които може да бъдат предизвикани от едновременното приложение на хинолони и НСПВС.

Фенитоин: Препоръчва се мониториране плазмената концентрация на фенитоин при едновременната му употреба с диклофенак, поради очаквано увеличение на експозицията на фенитоин.

Колестипол и холестирамин: Тези вещества може да предизвикат забавяне или намаляване на усвояването на диклофенак. Поради това се препоръчва приложение на диклофенак най-малко един час преди или 4 до 6 часа след прилагане на колестипол/холестирамин.

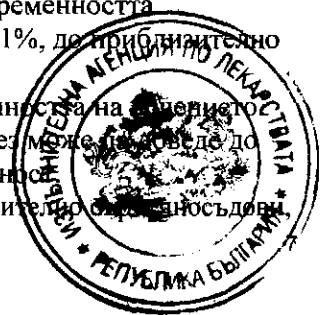
Мощни CYP2C9 инхибитори: Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и CYP2C9 инхибитори (като сулфинпиразон и вориконазол), което може да доведе до значително увеличение в пика на плазмените концентрации и експозицията на диклофенак поради инхибиране на неговия метаболизъм.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или развитието на ембриона или плода. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастросхизис след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в началото на бременността. Абсолютният рискът от сърдечносъдови малформации се повишава от >1%, до приблизително 1,5%.

Смята се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на лечението. При животни, приложението на инхибитори на простагландиновия синтез може да доведе до увеличена пред- и пост-имплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност. В допълнение се съобщава за увеличен брой различни малформации, включително сърдечносъдови.



при животни, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез по време 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 прекратяване му. В допълнение, има съобщения за стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са били обратими след прекратяване на лечението. По тази причина, диклофенак не трябва да се приема през първия и втория триместър от бременността, освен ако не е крайно необходимо. В случай, че диклофенак се приема от жена, която се опитва да забременее или по време на първия и втория триместър от бременността, трябва да се прилага възможно най-ниската доза за най-кратък период. След експозиция на диклофенак в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

По време на третия триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- сърдечно-пулмонарна токсичност (преждевременно стеснение/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира в бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион (вж. по-горе);

Могат да изложат майката и зародиша в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене и съсирване, които може да се проявят дори и при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавено или продължително раждане;

Следователно употребата на диклофенак по време на третия триместър от бременността е противопоказана.

Кърмене

Като и други НСПВС, диклофенак, преминава в кърмата в малки количества. Поради това диклофенак, не трябва да се приема по време на кърмене, за да се избегнат нежеланите лекарствени реакции за кърмачето.

Фертилитет

Както и другите НСПВС, приложението на диклофенак, може да увреди женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които правят опити да забременеят. При жени, които имат трудности при забременяването или се изследват за безплодие, трябва да се обсъди прекратяване на употребата на диклофенак.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Наклофен дуо оказва леко или умерено влияние върху способността за шофиране и за работа с машини.

Пациенти, които имат зрителни нарушения, чувстват замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат диклофенак, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$, $<1/100$), редки ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни).

Изброените по-долу нежелани лекарствени ефекти, включват тези съобщавани както при краткосрочна така и при продължителна употреба.



Нарушения на кръвоносна и лимфна система	
Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Редки	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (включително бронхоспазъм, ангиоедем, хипотензия и шок)
Много редки	Ангioneвротичен оток (включително лицев оток), пруритус, уртикария
Психиатрични нарушения	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, умора, ношни кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Редки	Сънливост, умора
Много редки	Парестезия, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор,
Неизвестни	асептичен менингит, вкусови нарушения, мозъчносъдов инцидент Объркване, халюцинации, безпокойство
Нарушения на очите	
Много редки	Нарушение на зрението, замъглено зрение, диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Замаяност
Много редки	Тинитус, нарушения на слуха
Сърдечни нарушения	
Редки	Задържане на течности и оток
Много редки	Палпитация, гръдна болка, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт
С неизвестна честота	Синдром на Kounis
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония, хипотония, васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Астма (включително задух)
Много редки	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, флатуленция, анорексия
Редки	Гастрит, кървене от стомашно-чревния тракт, хематемеза, мелена, кървава диария, стомашна или чревна язва с или без кървене или перфорация
Много редки	Колит (вкл. хеморагичен колит и екзацербации на улцерозен колит или болест на Crohn), запек, стоматит (вкл. улцерозен стоматит), глосит, нарушения на хранопровода, диафрагмо-позвоночни стриктури, панкреатит
С неизвестна честота	Исхемичен колит



Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Увеличение стойностите на трансаминазите
Редки	Жълтеница, асимптоматичен хепатит, остър хепатит, хроничен
Много редки	активен хепатит, холестаза Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
Редки	Уртикария
Много редки	Булозни ерупции, екзема, еритем, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, косопад, реакции на фоточувствителност; пурпура, алергична пурпура, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки	Бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефрозен синдром, интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Редки	Оток

Данните от клиничните проучвания и епидемиологичните данни еднакво сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт), свързани с употребата на диклофенак, особено при висока доза (150 mg дневно) и при продължително лечение (вж. точка 4.3 и 4.4 Противопоказания и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Няма типична клинична картина, асоциирана с предозиране на диклофенак. Предозирането може да предизвика симптоми като: повръщане, стомашно-чревно кървене, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случай на значимо отравяне е възможно да настъпят остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Предприемане на мерки

Лечението на остро отравяне с НСПВС, включително диклофенак, включва главно поддържащи мерки и симптоматично лечение. За усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и потискане на дишане се прилагат поддържащи мерки и симптоматично лечение.



Малко вероятно е специални мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия да помогнат за елиминиране на НСПВС, включително диклофенак, тъй като степента на тяхното свързване с протеините е висока и метаболизмът им е екстензивен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производни на оцетната киселина и свързани с тях вещества, АТС код: M01AB05.

Диклофенак е нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт с обезболяващо, противовъзпалително и антипиретично действие. Той потиска активността на ензима циклооксигеназа, в резултат на което се инхибира синтеза на простагландини.

Докладвано е, че по време на лечение с диклофенак се намалява нивото на простагландините в урината, в стомашната лигавица и синовиалната течност.

Той се използва за лечение на всички видове ревматични заболявания и за облекчаване на различни видове болки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение диклофенак бързо се абсорбира. Абсорбцията превишава 90%, бионаличността му обаче е само около 60% от абсорбираната доза, поради метаболизирането му при първото му преминаване през черния дроб.

При оралните форми на диклофенак пикова серумна концентрация се достига от 1 до 4 часа, в зависимост от вида на лекарствения продукт.

Тъй като диклофенак се абсорбира в дуоденума и тънките черва приетата храна намалява скоростта на абсорбцията като се забавят и понижават пиковите плазмени нива на активното вещество. Независимо, че приема на храна редуцира скоростта на абсорбция, степента на абсорбцията обаче се запазва. След повторно приемане, обаче, приетата храна не оказва влияние върху плазмените нива на диклофенак.

Разпределение

99% от диклофенак се свързва с плазмените протеини, главно с албумините. Диклофенак се разпространява бързо в синовиалната течност, където достига 60-70% от плазмените нива. От три до шест часа след приемането му, синовиалната концентрация на активното вещество и неговите метаболити надвишава плазмените нива. Диклофенак се екскретира по-бавно от синовиалната течност, отколкото от плазмата.

Биотрансформация и елиминиране.

Биологичният полуживот на диклофенак е 1 до 2 часа. При леко увредена бъбречна или чернодробна функция той не се променя.

Диклофенак почти напълно се метаболизира в черния дроб, основно чрез хидроксилиране и метоксилиране. Приблизително 70% от диклофенак се екскретира през урината под формата на фармакологично неактивни метаболити. Само 1% от лекарството се екскретира непроменено, а останалите метаболити се екскретират през урината и фекалиите.

При пациенти в старческа възраст не се наблюдават значителни промени в абсорбцията, метаболизма и екскрецията.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност при различни животински видове не са показали специални



различия.

В зависимост от начина на приложение и пола на животните следните LD₅₀ нива са измерени: при мишки между 116 и 470 mg/kg, при плъхове между 80 и 196 mg/kg, при зайци приблизително 100 mg/kg и при кучета 50 mg/kg. LD₅₀ при маймуни е 3200 mg/kg диклофенак.

Проучвания за хронична токсичност са били проведени при плъхове и кучета. При токсични нива т.е. при дози над 0.5 или 2.0 mg/kg (в зависимост от животинския вид), са наблюдавани гастроинтестинални язви и промени в еритроцитите и левкоцитите.

При продължителните проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове (над 2 mg/kg/дневно диклофенак), не са наблюдавани сигнификантно повишаване на честотата на туморите. Не е установено, лекарственият продукт да има мутагенни ефекти.

Ембриотоксичността и тератогенността на диклофенак са тествани при плъхове, мишки и зайци. Фетална смърт и забавяне на растежа са наблюдавани само когато майките са получавали токсични дози от активното вещество. Не са наблюдавани промени. Гестационният период и раждането са били удължени. Не е установен ефект на диклофенак върху фертилитета.

Резултатите от изследванията за остра токсичност при лабораторни животни сочат относително висока токсичност на диклофенак натрий след перорално, интраперитонеално, интравенозно или подкожно приложение. Стойностите на LD₅₀ са били под 500 mg/kg : при мишки между 116 и 530 mg/kg, при плъхове между 52 и 240 mg/kg, при зайци между 100 и 157 mg/kg и при кучета 42 до 59 mg/kg. Резултатите показват, че плъховете и кучетата се оказват по-чувствителни към токсичното действие на диклофенак отколкото другите животински видове.

При проучванията за хронична токсичност, перорално приложение на диклофенак натрий при плъхове в дози над 16 mg/kg/дневно оказва токсичен ефект върху стомашно-чревния тракт и черния дроб. При маймуни обаче са докладвани лезии на стомашно-чревния тракт само при прилагане на максимални дози - 75 mg/kg/дневно, в продължение на над 6 месеца. Различията в токсичността на медикамента изглежда са свързани с различния път на метаболизма на активното вещество при различните животински видове. Трябва да се отбележи, че пътят на метаболизма на диклофенак при маймуните и при човека е подобен.

Репродуктивните проучвания на диклофенак не показват каквито и да било тератогени ефекти при мишки, плъхове и зайци, обаче при дози над 20 mg/kg/дневно е доказано, че той може да бъде токсичен за майката и плода. Потискането на синтеза на простагландините, след приложение на диклофенак, може да удължи гестационния период.

Диклофенак няма мутагенни и канцерогенни ефекти.

Изследванията *in vitro* и *in vivo* сочат, че активното вещество може да причини фототоксичност. Ефектите от предклиничните проучвания са били наблюдавани след експозиция с дози, многократно превишаващи дозите при хората и нямат значение в клиничната практика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните съставки

Ядро на капсулата:

захароза

хидроксипропил целулоза

хипромелоза

мегnezиев карбонат, тежък

съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат 1:1 дисперсия 30 процента

триетил цитрат

талк

титанов диоксид (E171)

кармелоза натрий



макрогол 6000
натриев хидроксид
амониев метакрилат съполимер (тип А и В)

Обвивка на капсулата:
титанов диоксид (E171)
индиготин (E132)
желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки за съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Aluminium /PVC/PE/PVDC/PE/PVC или OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) – 20 капсули с изменено освобождаване в блистер/и (2 блистера по 10 капсули), в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КРКА, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9700463

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.10.1997

Дата на последно подновяване: 31.10.2008

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

