

20000069
86/ММ.МБ-60731
31-10-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диклофенак Дуо 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Diclofenac Duo 75 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 75 mg твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 75 mg диклофенак натрий.
(25 mg диклофенак натрий в стомашно-устойчива форма, 50 mg диклофенак натрий във форма с удължено освобождаване).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 75 mg твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 5,6 mg натрий и 1 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване

Твърда желатинова капсула, размер 2, със светлосиня горна част и прозрачна долна част.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Остри артрити (включително пристъпи на подагра)
- Хронични артрити, особено ревматоиден артрит (хроничен полиартрит)
- Анкилозиращ спондилит (Болест на Бехтерев) и други възпалителни ревматични заболявания на гръбначния стълб
- При дегенеративни нарушения на ставите или гръбначния стълб (артрози и спондилартрози).
- Извънставен ревматизъм.
- Болезнени отоци или възпаления след травма или хирургични интервенции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата диклофенак зависи от тежестта на състоянието.

Възрастни: една капсула веднъж или два пъти дневно (еквивалентна на 75 или 150 mg диклофенак натрий).

Начин и продължителност на приложение:

Диклофенак Дуо 75 mg се приема преди хранене, без да се дъвче и с много течност. На пациентите с чувствителен стомах се препоръчва да приемат Диклофенак Дуо 75 mg по време на хранене.



Лекуващият лекар преценява продължителността на приложението.

При ревматични заболявания може да е необходимо Диклофенак Дуо 75 mg да се приема за по-продължителен период от време.

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).

Специални популации:

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо специално коригиране на дозата. Поради профила на потенциалните нежелани лекарствени реакции е необходимо специално внимание при проследяването на пациенти в старческа възраст.

Пациенти с нарушения на бъбречната функция:

При пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата (за пациенти с тежки бъбречни нарушения, вижте точка 4.3).

Пациенти с нарушения на чернодробната функция (вижте т. 5.2):

При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробна функция не е необходимо намаляване на дозата (за пациенти с тежко нарушение на чернодробна функция, вижте точка 4.3).

Деца и юноши:

Диклофенак Дуо 75 mg не е подходящ за деца и юноши под 18 годишна възраст.

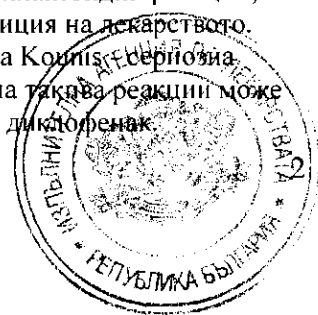
4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество диклофенак натрий или към някое от помощните вещества;
- известни предходни реакции на бронхоспазм, астма, ринит или уртикария след приемане на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противоревматични или противовъзпалителни средства (НСПВС);
- неизяснени нарушения на хемопоезата;
- съществуваща или предходна анамнеза за повтарящи се пептични язви или кръвоизливи (поне 2 различни епизода на доказана язва или кръвоизлив);
- анамнеза за гастроинтестинален кръвоизлив или перфорация, свързани с предходно лечение с НСПВС;
- цереброваскуларен или друг активен кръвоизлив;
- тежка чернодробна дисфункция или бъбречно увреждане;
- тежко сърдечно увреждане;
- установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдова болест;
- последен триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Както при други НСПВС, алергични реакции, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, може също да възникнат в редки случаи и при диклофенак, без предходна експозиция на лекарството. Реакциите на свръхчувствителност може също така да прогресират до синдром на Копли-Съриоза, алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на таква реакция може да включват болка в гърдите, която възниква във връзка с алергична реакция към диклофенак.



Подобно на други НСПВС, диклофенак може да маскира признаците и симптомите на инфекция поради фармакодинамичните си свойства. По тази причина пациентът трябва да бъде посъветван да посети лекар незабавно, при поява или влошаване на признаци на инфекция, по време на приемане на диклофенак. Необходимо е да се провери дали е показана антиинфекциозна/антибиотична терапия.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вж. по-долу за гастроинтестинални и сърдечно-съдови рискове).

Гастроинтестинална безопасност:

Съвместната употреба на диклофенак със системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради липсата на доказателства, показващи наличието на синергични ползи и възможността за натрупване на нежеланите реакции.

Пациенти в старческа възраст:

По принцип е необходимо повишено внимание при третиране на пациенти в старческа възраст. По-специално се препоръчва да се използва най-ниската ефективна доза при изтощени пациенти в старческа възраст или такива с ниска телесна маса. Нежеланите лекарствени реакции са по-често срещани при хора в старческа възраст, приемащи лечение с НСПВС, особено при гастроинтестинален кръвоизлив и перфорация, като понякога могат да са фатални.

Стомашно-чревни ефекти:

При всички НСПВС са докладвани реакции като гастроинтестинален кръвоизлив, язви или перфорации, понякога с фатален край. Те се получават със или без предшестващи предупредителни симптоми или наличие на анамнеза за сериозни гастроинтестинални събития, по всяко време на лечението. Обикновено те имат по-сериозни последици при пациенти в старческа възраст.

Рискът от появата на гастроинтестинален кръвоизлив, язва или перфорация е по-висок при приемане на по-високи дози от НСПВС и при пациенти с анамнеза за язви, особено с усложнения, включващи кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), и при пациенти в напреднала възраст. За да се намали рискът от гастроинтестинална токсичност при тези пациенти лечението трябва да започне и да продължи с най-ниската ефективна доза.

За тези пациенти, както и за пациенти, при които е необходимо съпътстващо лечение с малки дози ацетилсалицилова киселина (АСК) или с други лекарствени средства, които могат да увеличат гастроинтестиналните рискове (вж. точка 4.5), трябва да се обмисли комбинирано лечение с предпазващи лекарствени средства (напр. мизопростол или инхибитор на протонната помпа) (вж. по-долу и т. 4.5).

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено такива в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни стомашни симптоми (и преди всичко за гастроинтестинални кръвоизливи), особено в началото на лечението. Необходимо е повишено внимание, ако пациентите приемат едновременно лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от язви и кръвоизливи, като например системни кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на тромбоцитната агрегация, като АСК (вж. точка 4.5).

Ако при пациенти, приемащи диклофенак, започнат кръвоизливи или язви, лечението трябва да се прекрати.

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



Както при всички НСПВС, включително диклофенак, строгият медицински контрол е задължителен както и да се подхожда с повишено внимание при предписване на диклофенак на пациенти със симптоми, които са показателни за гастроинтестинални (ГИ) нарушения или с анамнеза, показателна за стомашна или чревна улцерация, кървене или перфорация (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.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития:

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

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно) и при продължително приложение, може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт).

Пациенти с неконтролирана хипертония и/или застойна сърдечна недостатъчност (NYHA I) трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателно обмисляне. Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка.

Тъй като сърдечно-съдовият 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 преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.

Кожни реакции:

При лечение с НСПВС много рядко са докладвани сериозни кожни реакции, някои с фатален край (вж. т. 4.8), включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell). Изглежда, че най-високият риск от такива реакции е в началото на лечението, тъй като в повечето случаи тези реакции се наблюдават през първия месец от лечението.

Приемът на диклофенак трябва да се прекрати при първите признаци на кожни обриви, мукозни лезии или други симптоми на реакции на свръхчувствителност.

Чернодробни реакции:

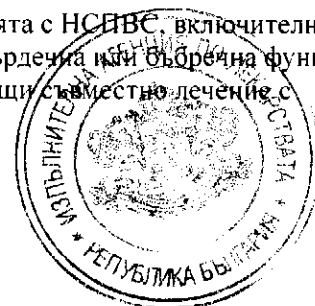
Необходим е строг медицински контрол при предписване на диклофенак на пациенти с увреждане на чернодробната функция, тъй като състоянието им може да се влоши.

Както при други НСПВС, включително диклофенак, стойностите на един или повече чернодробни ензими може да се повишат. По време на продължително лечение с диклофенак, редовното проследяване на чернодробната функция е показано като предпазна мярка. Ако абнормните тестове на чернодробната функция персистират или се влошат, ако се появят клинични признаци или симптоми, показателни за чернодробно заболяване или ако настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), лечението трябва да се прекрати. При употребата на диклофенак може да развие хепатит без продромални симптоми.

Повишено внимание е необходимо, когато диклофенак се използва при пациенти с чернодробна порфирия, тъй като той може да предизвика пристъп.

Увредена бъбречна и сърдечна функция

Тъй като са докладвани задържане на течности и оток, свързани с терапията с НСПВС, включително диклофенак, особено внимание е необходимо при пациенти с увредена сърдечна или бъбречна функция, анамнеза за хипертония, пациенти в старческа възраст, пациенти, приемащи съвместно лечение с



диуретици или лекарствени продукти, които могат съществено да повлияят бъбречната функция, както и при пациенти със значително намаляване на екстрацелуларния обем, независимо от причината, напр. преди или след големи хирургически интервенции (вж. точка 4.3). В тези случаи като предпазна мярка при употребата на диклофенак се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Спирането на терапията обикновено се последва от възстановяване на изходното състояние.

Хематологични ефекти

Както други НСПВС, диклофенак може да потисне временно тромбоцитната агрегация. Пациентите с нарушения на хемостазата трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Употребата на диклофенак е препоръчителна само за краткотрайно лечение. По време на продължително лечение с диклофенак, както и при други НСПВС е препоръчително редовно проследяване на кръвната картина.

Респираторни и алергични нарушения

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, подуване на назалната лигавица (т.е. назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични инфекции на дихателните пътища (особено ако са свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит, в сравнение с другите пациенти са по чести реакциите на влошаване на астма от НСПВС (т.нар. непоносимост към аналгетици / аналгетична астма), оток на Квинке или уртикария. Поради това при тези пациенти са необходими специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това също така се отнася и за пациенти, алергични към други субстанции, напр. кожни реакции, пруритус или уртикария.

Диклофенак трябва да се използва само след строга преценка на съотношението риск/полза

- при вродено нарушение на метаболизма на порфирин (напр. при остра интермитентна порфирия);
- при системен еритематозен лупус (SLE) или при смесено съединителнотъканно заболяване (вж. точка 4.8).

Особено внимателно лекарско наблюдение се изисква:

- при нарушения на бъбречна функция;
- при нарушения на чернодробната функция;
- непосредствено след сериозна хирургическа интервенция;
- при пациенти с респираторни или алергични нарушения;
- при пациенти, които имат алергични реакции към други вещества, тъй като има повишен риск от появата на алергични реакции и при приемането на диклофенак.

Много рядко са наблюдавани тежки остри реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок).

При първите признаци за реакция на свръхчувствителност след започване на приемането на диклофенак лечението трябва да се прекрати. Необходимо е да се започнат медицински процедури, адекватни спрямо симптомите, от персонал със специални знания.

Друга информация

При дългосрочен прием на диклофенак е необходимо редовно наблюдение на бъбречната функция и на кръвната картина.

При дългосрочна употреба на аналгетици могат да се появят главоболия, които не трябва да се лекуват с по-големи дози от лекарствения продукт.

Най-общо обичайното използване на аналгетици, особено когато се комбинират няколко аналгетични активни вещества, може да доведе до продължително увреждане на бъбреците с риск за бъбречна недостатъчност (аналгетична нефропатия).



Приемането на НСПВС едновременно с алкохол може да засили нежеланите лекарствени реакции, причинени от активното вещество, особено тези, които засягат гастроинтестиналния тракт или централната нервна система.

Относно фертилността при жени, вижте точка 4.6.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Пропиленгликол

Това лекарство съдържа 1 mg пропиленгликол във всяка твърда капсула с удължено освобождаване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други НСПВС, включително салицилати

Едновременното приемане на няколко НСПВС може да увеличи риска от гастроинтестинални язви и кръвоизливи поради натрупващото действие. Поради това едновременното приемане на диклофенак и други НСПВС не се препоръчва (вж. т. 4.4).

Дигоксин, фенитоин, литий

Приемането на диклофенак с дигоксин, фенитоин или литий може да увеличи концентрацията на тези лекарствени продукти в кръвта. Мониторирането на серумните нива на литий е задължително. Мониторирането на серумните нива на дигоксин и на фенитоин е препоръчително.

Диуретици, АСЕ-инхибитори и ангиотензин II антагонисти

Както при други НСПВС съвместното приложение на диклофенак с диуретици или антихипертензивни средства (напр. бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ – инхибитори), антагонисти на ангиотензин II) може да причини намаление на антихипертензивния им ефект. Поради това тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание и на пациентите, особено тези в старческа възраст, стойностите на кръвното налягане трябва да бъдат редовно проследявани. Поради повишения риск от нефротоксичност, пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и бъбречната им функция да бъде проследявана при започване на съвместна терапия, както и периодично след това. Съвместното лечение с калий-съхраняващи лекарства може да се асоциира с повишени серумни концентрации на калий, поради което е необходимо често проследяване на стойностите му (вж. точка 4.4.).

Глюкокортикостероиди

Увеличен риск от гастроинтестинални кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)

Съвместното приложение може да увеличи риска от гастроинтестинални кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Антидиабетни лекарствени продукти

Клиничните проучвания са показали, че диклофенак може да се приема заедно с перорални антидиабетни средства, без да повлиява техния клиничен ефект. В хода на лечение с диклофенак, обаче се съобщава за изолирани случаи както на хипогликемични, така и на хипергликемични ефекти, налагащи промяна на дозата на антидиабетните средства по време на лечение с диклофенак. По тази причина, като предпазна мярка се препоръчва проследяване на концентрацията на кръвната глюкоза по време на съвместна терапия.

Метотрексат



Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат и по този начин да повиши нивата му. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на НСПВС, включително диклофенак, по-малко от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, поради възможността за повишаване на плазмената концентрация метотрексат и увеличаване на токсичността на това вещество.

Циклоспорин

Подобно на други НСПВС диклофенак може да увеличи нефротоксичността на циклоспорин, поради повлияване на бъбречните простагландини. Поради това той трябва да се прилага в дози, по-ниски от тези които биха били използвани при пациенти, които не приемат циклоспорин.

Антикоагуланти и антитромбоцитни средства

Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене (вж.точка 4.4). Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

Пробенецид

Лекарствените продукти, които съдържат пробенецид могат да забавят екскретирането на диклофенак.

Хинолонови антибактериални средства

Има изолирани доклади за гърчове, които може да се дължат на съвместната употреба на хинолони и НСПВС.

Колестипол и холестирамин

Тези средства може да предизвикат забавяне или намаляване на абсорбцията на диклофенак. Поради това се препоръчва приложение на диклофенак най-малко един час преди или 4 до 6 часа след приложение на колестипол/холестирамин.

Мощни CYP2C9 инхибитори

Препоръчва се повишено внимание при едновременно предписване на диклофенак с мощни CYP2C9 инхибитори (като сулфинпиразон и вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на максималните плазмени концентрации и експозицията на диклофенак, поради инхибиране на неговия метаболизъм.

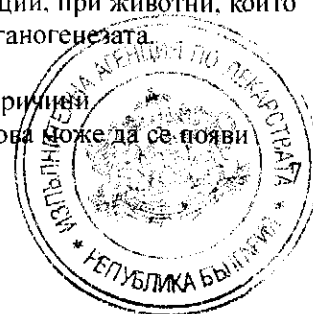
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може да има негативно влияние върху бременността и/или развитието на ембриона/фетуса. Данни от епидемиологични проучвания показват увеличен риск от помятане, както и от сърдечни малформации и гастросхизис след прилагането на инхибитор на простагландиновия синтез през ранната бременност. Абсолютният риск от сърдечносъдова малформация се увеличава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Приема се, че рискът се увеличава с увеличаването на дозата и продължителността на лечението.

При животни прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличен брой загуби на плода преди и след имплантирането, както и до смърт на ембриона/фетуса. Има доклади и за увеличен брой случаи на различни малформации, включително сърдечносъдови малформации, при животни, които са получавали инхибитор на простагландиновия синтез по време на фазата 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 отзвучават след прекратяване на лечението. Поради това, през първия и втория триместър на бременността диклофенак не трябва да се прилага, освен ако е абсолютно необходимо. Ако диклофенак се използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението – 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 стесняване на ductus arteriosus. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на ductus arteriosus.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландин могат да изложат плода на:

- кардиопулмонарна токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото в края на бременността, на:

- възможно удължаване времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на контракциите на матката, водещо до забавено или удължено раждане.

Следователно Диклофенак Дуо 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване е противопоказан по време на третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Малки количества от активното вещество диклофенак и неговите остатъчни продукти преминават в майчината кърма в малки количества. Поради това диклофенак не трябва да се приема по време на кърмене, за да се избегнат нежеланите ефекти за кърмачето.

Фертилитет:

Прилагането на диклофенак, както и на други лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата/ простагландиновия синтез, може да наруши фертилността на жената, поради което не е препоръчителен при жени, които искат да забременеят. Прекратяване на лечението с диклофенак трябва да се обмисли при жени, които имат трудности да забременеят или които преминават изследвания за безплодие.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които имат зрителни нарушения, вертиго, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат диклофенак, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Това важи особено, когато има и взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните категории се използват за база за оценка на нежеланите лекарствени реакции:

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).



Трябва да се има предвид, че посочените нежелани лекарствени реакции на лекарственото средство са преди всичко дозозависими и се проявяват различно при различните индивиди.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции засягат гастроинтестиналния тракт. Могат да се проявят пептични язви, перфорации или кръвоизливи, понякога с фатален край, особено при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4). След приложение са докладвани гадене, повръщане, диария, подуване на корема, констипация, нарушено храносмилане, коремна болка, черни изпражнения, хематемезис, улцеративен стоматит, влошаване на колита или на болестта на Крон (вж. точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

При лечение с НСПВС са докладвани едем, хипертония и сърдечни нарушения.

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).

Сърдечни нарушения

Много редки: палпитации, болка в гърдите, едем, сърдечни нарушения, миокарден инфаркт.
С неизвестна честота: синдром на Kounis.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Първите признаци могат да бъдат: треска, възпалено гърло, повърхностни рани в устата, грипозодобни симптоми, тежко изтощение, кръвене от носа и подкожно кръвене.

При дългосрочно лечение е необходимо редовно наблюдение на кръвната картина.

Нарушения на нервната система:

Чести: нарушения на централната нервна система, като например главоболие и замаяност, възбуда.

Редки: сънливост

Много редки: мозъчно-съдов инцидент, нарушена чувствителност, нарушено усещане за вкус, нарушения на паметта, конвулсии, тремор.

Нарушения на очите

Много редки: нарушения на зрението (замъглено зрение и диплопия).

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: вертиго

Много редки: тинитус, временно нарушаване на слуха.

Стомашно-чревни нарушения:

Може да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кръвене, които понякога са фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Чести: гадене, повръщане, диария, диспепсия, флатуленция, коремна болка, анорексия.

Редки: гастрит, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемезис, кръвава диария, мелена, стомашно-чревна язва (със или без кръвене или перфорация).

Много редки: панкреатит, колит (включително хеморагичен колит и влошаване на улцеративен колит или болест на Крон) (вж. точка 4.4), стоматит, включително улцеративен стоматит, глосит, езофагеални лезии, констипация, панкреатит, диафрагмо-подобни чревни стриктури.

С неизвестна честота: Ишемичен колит



Пациентът трябва да бъде инструктиран да прекрати приемането на лекарствения продукт и да потърси незабавно лекар, ако получи тежки болки в горната част на корема или ако има черни изпражнения или хематемезис.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: развитие на едем, особено при пациенти със системна хипертония или бъбречно увреждане.

Много редки: увреждане на бъбречната тъкан (интерстициален нефрит, папиларна некроза), което може да е придружено от остра бъбречна недостатъчност, протеинурия и/или хематурия. Нефротичен синдром. Бъбречната функция трябва да се наблюдава редовно.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив

Редки: уртикария

Много редки: екзантема, екзема, еритема, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, косопад, пруритус, фоточувствителност, пурпура (също и алергична пурпура) и булозни реакции на кожата, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell's).

Инфекции и инфестации

Много рядко е описано влошаване на възпаленията поради инфекция (например, развитие на некротизиращ фасцит), което се случва по едно и също време заедно със системно използване на НСПВС. Това най-вероятно е свързано с механизма на действие на НСПВС.

Ако по време на приемането на диклофенак се проявят или се влошат симптомите на инфекция, на пациента се препоръчва да потърси веднага лекарска помощ. Необходимо е да се провери дали е показано противовъзпалително/антибиотично лечение.

Много рядко по време на приемането на диклофенак са наблюдавани симптоми на асептичен менингит, с вдървяване на врата, главоболие, гадене, повръщане или замъгляване на съзнанието. Изглежда, че пациентите с автоимунни заболявания (системен лупус еритематозис, смесено съединителнотъканно заболяване) имат предразположение към това.

Съдови нарушения

Много редки: хипертония, васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: астма (включително диспнея).

Много редки: пневмонит

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност, анафилактични и анафилатондни реакции (включително хипотония, тахикардия и шок).

Пациентът трябва да бъде инструктиран в такива случаи да съобщи незабавно на лекаря си и да прекрати приема на диклофенак.

Много редки: ангионевротичен оток, включително лицев оток, подуване на езика, вътрешно подуване на ларинкса с обструкция на въздухоносните пътища

Ако някой от тези симптоми се прояви, което може да се случи дори при първото приемане, диклофенак трябва да бъде спрян и незабавно да се потърси медицинска помощ.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: увеличаване на серумните трансаминази.



Редки: хепатит, жълтеница, чернодробно нарушение

Много редки: фулминантен хепатит (без продромални симптоми), чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност.

При дългосрочно лечение показанията на черния дроб трябва да се наблюдават редовно.

Психични нарушения

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

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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Терапевтични мерки

Лечението на острото отравяне с НСПВС, включително диклофенак, се изразява главно в поддържащи мерки и симптоматично лечение. Поддържащи мерки и симптоматично лечение се прилагат при усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и потискане на дишането.

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

Може да се има предвид приложение на активен въглен след поглъщане на потенциално токсична свръхдоза и деконтаминация на стомаха (напр. повръщане, стомашна промивка) при поглъщане на потенциално животозастрашаваща доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични продукти; Производни на оцетната киселина и сродни вещества;

АТС код: M01AB05

Диклофенак е нестероидно противовъзпалително/ антиревматично средство, което при проучвания при животни е с доказана ефективност спрямо обикновените модели на възпаление, като остеоартрит и ревматоиден артрит.



простагландиновия синтез. При хора диклофенак намалява болката, отока и температурата, причинени от възпалителния процес. В допълнение диклофенак потиска тромбоцитната агрегация, причинено от АДФ и колаген.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение на обичайните стомашно-устойчиви лекарствени форми активното вещество диклофенак се резорбира напълно, дистално от стомаха. Максимални плазмени концентрации се достигат след 1 - 16 часа, в зависимост от продължителността на преминаване през стомаха, като средната стойност е 2 – 3 часа. Началото на резорбирането се отлага, когато приемът е след хранене. Количеството на резорбиране не зависи от храната. Перорално приетият диклофенак е подложен на значително въздействие при първото преминаване (first pass effect); само 35 до 70% от активното вещество, което се е резорбирало, достига постхепаталната циркулация в непроменено състояние.

Разпределение

Активното вещество се свързва с протеини до 99,7 %, главно с албумин (99,4 %).

Диклофенак прониква в синовиалната течност, където достига максимални концентрации 2 – 4 часа след постигането на пикови плазмени стойности. Явният елиминационен полуживот от синовиалната течност е 3 – 6 часа. Два часа след достигането на пикови плазмени стойности, концентрациите на активното вещество вече са по-високи в синовиалната течност, отколкото в плазмата, и остават по-високи за около 12 часа.

Биотрансформация

Биотрансформацията на диклофенак се осъществява частично чрез глюкурониране на интактната молекула, но основно чрез единично или многократно хидроксилиране или метоксилиране, в резултат на което се получават няколко фенолови метаболита, повечето от които се конвертират до глюкуронови съединения. Два от тези фенолови метаболита са биологично активни, но в много по-малка степен от диклофенак.

Елиминиране

Тоталният системен клирънс на диклофенак в плазмата е 263 ± 56 mL/min (средна стойност $\pm$ SD).

Елиминационният полуживот в плазмата е около 1 - 2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни, също имат кратък плазмен полуживот от 1 – 3 часа.

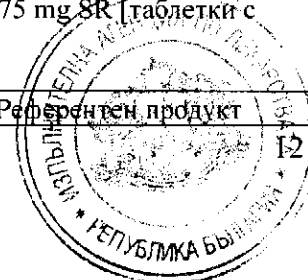
Около 60 % от приетата доза се екскретира в урината под формата на глюкуронови съединения на интактната молекула и като метаболити, повечето от които също се конвертират до глюкуронови съединения. По-малко от 1 % се екскретира като непроменено вещество. Останалата част от дозата се елиминира като метаболити чрез жлъчката в изпражненията

Бионаличност

В Диклофенак Дуо 75 mg, твърди капсули, 25 mg от диклофенак натрий присъства в стомашно-устойчива форма, 50 mg от диклофенак натрий – във формата с удължено освобождаване. Компонентът от продукта с обвита пелета осигурява бърза наличност на активното вещество в кръвообращението, след бързо преминаване през стомаха. Пелетата с удължено освобождаване осигурява продължително освобождаване на активното вещество. Плазмените концентрации над 13 ng/ml (40 μ mol/l), могат да бъдат записани от 0,5 до 8 часа (средно) след прием.

Бионаличността на Диклофенак-Дивидо 75 mg е проучвана върху 24 субекта и сравнена с два референтни продукта (Диклофенак 50 mg ЕС [стомашно-устойчиви таблетки] и Диклофенак 75 mg SR [таблетки с удължено освобождаване]). Получени са следните резултати:

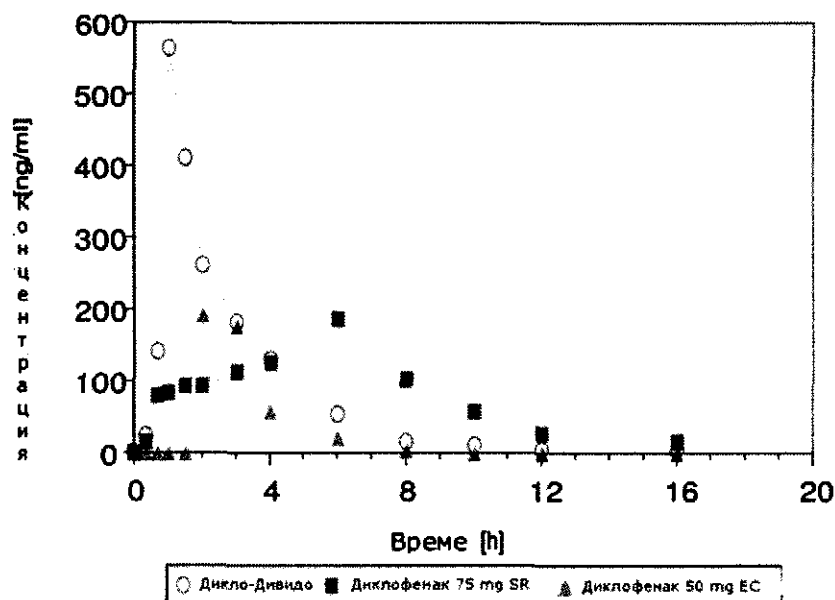
	Тестов продукт	Референтен продукт	Референтен продукт
--	----------------	--------------------	--------------------



	Диклофенак-Дивидо 75 mg*, капсули с удължено освобождаване, твърди	Диклофенак 50 mg EC	Диклофенак 75 mg SR
Максимални плазмени концентрации (C_{max}) [mg/ml]	869,3	1003,0	289,9
Обхват:	232,1 – 1652,3	0,0 – 2152,1	144,3 – 1160,9
Време за максималната плазмена концентрация (t_{max}) [час]	1,00	2,00	6,00
Обхват:	0,67 – 2,00	1,5 – 6,00	0,33 – 8,00
Област под кривата на концентрация/време (AUC ₀₋₂₄) [час* ng/ml]	1473,1	1315,7	1428,4
Обхват:	787,5 – 3592,1	0,00 – 2798,3	741,4 – 2973,2

* Съставът е идентичен с този на Диклофенак Дуо 75 mg.

Средните криви на плазмените нива на Диклофенак-Дивидо 75 mg (Дикло-Дивидо)*, сравнени с референтните продукти в диаграма време/концентрация:



* Съставът е идентичен с този на Диклофенак Дуо 75 mg.

Особености при пациенти

Пациенти в старческа възраст: Не са наблюдавани зависимости от възрастта различия в резорбирането, метаболизма или екскретирането на лекарствения продукт, с изключение на факта, че при пет пациента в старческа възраст като резултат от 15-минутна i.v. инфузия са достигнати с 50 % по-високи плазмени концентрации, отколкото се очаква при млади здрави доброволци.

Пациенти с нарушение на бъбречната функция: При пациенти, страдащи от нарушение на бъбречната функция, когато се прилага обичайната дозова схема, не се натрупва непроменено активно вещество при кинетиката на единична доза. При креатининов клирънс под 10 ml/ мин, изчисленото стабилно състояние (steady state) на плазмените нива на хидрокси-метаболитите е около 4 пъти по-високо, отколкото при



зdravi индивиди. Въпреки това, метаболитите в крайна сметка се екскретират чрез жлъчката.

Пациенти с чернодробно заболяване: При пациенти с хроничен хепатит или недекомпенсирана цироза кинетиката и метаболизмът на диклофенак са същите, както при пациенти без чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни на базата на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и карценогенен потенциал не разкриват особена опасност за хора, която да надвишава рисковете, вече описани в различните точки от информацията за медицинските специалисти. Хроничната токсичност на диклофенак е наблюдавана при проучвания при животни, предимно под формата на лезии и язви в гастроинтестиналния тракт. При двугодишно изследване за токсичност плъхове, лекувани с диклофенак, са развили дозозависимо увеличаване на тромботичните съдови запушвания на сърцето.

При проучвания за репродуктивна токсичност при животни диклофенак е затруднил овулацията при зайци и също така е нарушил имплементирането и ранното развитие на ембриона при плъхове. Под влияние на диклофенак се забавят гестационният период и процесът на раждане. Ембриотоксичният потенциал на диклофенак е изследван в три животински вида (плъхове, мишки и зайци). При токсични нива у майката се наблюдават смърт и забавен растеж на ембриона. На базата на наличните данни диклофенак се счита за нетератогенен. Дози под токсичните нива за майката не са имали влияние върху постнаталното развитие на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

талк,
микрокристална целулоза,
повидон К- 25,
силициев диоксид, колоиден безводен,
пропиленгликол,
кополимер на амониев метакрилат, тип А,
кополимер на амониев метакрилат, тип Б,
кополимер на метакриловата киселина и етил акрилат (1:1)
триетилцитрат,
желатин,
индиго кармин (Е 132),
титаниев диоксид (Е 171),
печатарско мастило.

6.2 Несъвместимости

Не са известни към настоящия момент.

6.3 Срок на годност

3 години.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва след изтичането на срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С.



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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от PVC/PVDC и алуминиево фолио.

Оригинални опаковки от 10, 20 или 30 капсули с удължено освобождаване, твърди.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000064

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

Дата на първо разрешаване: 04.02.2000

Дата на последно подновяване: 27.05.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

