

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Diklofenak Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Diklofenak Mibe 100 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg diklofenaknatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Diklofenak Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem su blijedo crvene, okrugle, bikonveksne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i stariji

Liječenje različitih intenziteta boli i upale u nizu stanja, uključujući:

- reumatske bolesti: reumatoidni artritis, osteoartritis, spondiloartritis (ankilozantni spondilitis i srodne bolesti), akutni napadaj gihta;
- akutni mišićno-koštani poremećaji kao što su periartritis, tendinitis, tendosinovitis, burzitis;
- ostala bolna stanja: posttraumatska stanja (prijelomi, uganuća, iščašenja), primarna dismenoreja, bolna stanja kralježnice, postoperativna bolna stanja nakon manjih ortopedskih, stomatoloških i drugih manjih kirurških zahvata.

Pedijatrijska populacija

Diklofenak Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem nisu namijenjene za primjenu u djece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Doziranje

Diklofenak Mibe se primjenjuje u najnižoj dozi kojom se postiže zadovoljavajući terapijski učinak.

Odrasli

U odraslih je uobičajena doza jedna tableta dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza diklofenaka je 150 mg.

Pedijatrijska populacija

Diklofenak Mibe se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Starije osobe

Iako farmakokinetika diklofenaka u starijih osoba nije promijenjena toliko da bi to bilo klinički značajno, nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) je potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u takvih bolesnika koji su skloniji nuspojavama. Osobito se preporučuje oprez u slabijih starijih bolesnika ili onih s malom tjelesnom težinom (vidjeti dio 4.4.).

Tijekom primjene lijeka, bolesnike je potrebno nadzirati radi moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja. Potrebu za liječenjem treba preispitati u pravilnim vremenskim razmacima i sukladno tome prekinuti primjenu lijeka, ako se utvrdi da nema koristi od liječenja ili ako se javi netolerancija.

Oštećenje funkcije bubrega

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem bubrega ($GFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3.). S obzirom da nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, ne postoje specifične preporuke za prilagodbu doze. Preporučuje se oprez pri primjeni diklofenaka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3.). S obzirom da nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, ne postoje specifične preporuke za prilagodbu doze. Preporučuje se oprez pri primjeni diklofenaka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre te praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Diklofenak Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem namijenjene su za primjenu kroz usta. Tablete se trebaju progutati cijele s čašom vode, najbolje za vrijeme obroka.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- aktivni ulkus, krvarenje ili perforacija želuca ili crijeva
- bolesnici s anamnezom gastrointestinalnih krvarenja ili perforacija povezanih s prethodnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova
- bolesnici s aktivnim rekurentnim peptičkim ulkusom/krvarenjem ili s tom dijagnozom u povijesti bolesti (dvije ili više jasnih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja)
- zadnje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- zatajenje jetre
- zatajenje bubrega ($GFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest
- kao i svi drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak je također kontraindiciran u bolesnika u kojih acetilsalicilatna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi izazivaju pojavu napadaja astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa (reakcija križne reaktivnosti izazvana nesteroidnim protuupalnim lijekom).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najmanje učinkovite doze u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka i drugih sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog nedostatka dokaza koji bi ukazivali na sinergističko djelovanje i zbog mogućih dodatnih nuspojava (vidjeti dio 4.5.).

Diklofenak treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika, posebno u slabijih starijih bolesnika ili u onih manje tjelesne težine (vidjeti dio 4.2.).

Kao i pri primjeni drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, i pri primjeni diklofenaka mogu se u rijetkim slučajevima javiti alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije bez prethodne izloženosti tom lijeku (vidjeti dio 4.8.). Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u prsištu koja se javlja u vezi s alergijskom reakcijom na diklofenak.

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak može prikriti znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamičkih svojstava.

Učinci na probavni sustav

Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, melena), ulceracije ili perforacije, koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, zabilježene su pri primjeni svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak. Mogu se javiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja, odnosno s prethodnim ozbiljnim poremećajima probavnog sustava u anamnezi ili bez njih. Njihove su posljedice obično ozbiljnije u starijih bolesnika.

U slučaju gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija u bolesnika koji primaju diklofenak, primjena lijeka se mora prekinuti.

Kao i kod primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i diklofenak, nužno je potreban strogi liječnički nadzor te osobiti oprez prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima čiji simptomi upućuju na poremećaje probavnog sustava ili čija povijest bolesti upućuje na želučane ili crijevne ulceracije, krvarenje ili perforacije (vidjeti dio 4.3. i 4.8.). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacije je veći pri većim dozama nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući diklofenak) i u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno onim popraćenim komplikacijama poput hemoragija ili perforacija.

Učestalost nuspojava pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacija koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, veća je u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Kako bi smanjili rizik od gastrointestinalne toksičnosti u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno ulkusom popraćenim komplikacijama poput hemoragija ili perforacija, kao i u starijih bolesnika, liječenje treba započeti i održavati najmanjom učinkovitom dozom.

U tih bolesnika, kao i u bolesnika kojima je neophodna istodobna primjena lijekova koji sadrže niske doze acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili drugih lijekova koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik, potrebno je razmotriti primjenu kombinirane terapije s protektivnim lijekovima (primjerice inhibitorima protonske pumpe ili mizoprostolom).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito oni starije dobi, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje).

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput sistemskih kortikosteroida, antikoagulansa poput varfarina, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) te antiagregacijskih lijekova poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).

Pažljiv liječnički nadzor i oprez potrebni su u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolesti jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

NSAIL-ovi, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pomni medicinski nadzor i oprez pri primjeni diklofenaka nakon gastrointestinalnog kirurškog zahvata.

Učinci na jetru

Pažljiv liječnički nadzor potreban je prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i pri primjeni drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, pri primjeni diklofenaka, vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima mogu se povećati. Pri produženom liječenju diklofenakom, kao mjera opreza indicirano je redovito praćenje funkcije jetre.

Ako odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, ako se razviju klinički znakovi ili simptomi koji upućuju na bolest jetre ili ako se jave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), primjenu diklofenaka se mora prekinuti.

Kod primjene diklofenaka hepatitis se može javiti i bez prodromalnih simptoma.

Oprez je nužan pri primjeni diklofenaka u bolesnika s jetrenom porfirijom jer može izazvati napadaj.

Učinci na bubrege

Budući da je pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak, prijavljeno nakupljanje tekućine i pojava edema, nužan je poseban oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom srca ili bubrega, s hipertenzijom u anamnezi, u starijih osoba, u bolesnika koji istodobno uzimaju i diuretike ili lijekove koji mogu značajno oštetiti funkciju bubrega te u bolesnika u kojih je zbog bilo kojeg razloga značajno smanjen volumen izvanstanične tekućine, npr. prije ili nakon većeg kirurškog zahvata (vidjeti dio 4.3.). U tim se slučajevima pri primjeni diklofenaka kao mjera opreza preporučuje praćenje funkcije bubrega. Prekine li se primjena lijeka, obično nastupa oporavak do stanja kakvo je bilo prije početka liječenja.

Učinci na kožu

Ozbiljne kožne reakcije, pojedine sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Steven-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su vrlo rijetko prijavljene pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici su izloženi najvećem riziku od tih reakcija na početku terapije, a reakcija u većini slučajeva nastupa unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje diklofenakom mora se prekinuti već kod prve pojave osipa na koži, lezija sluznica ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Sistemska lupus eritematozus i mješovite bolesti vezivnog tkiva

U bolesnika sa sistemskim lupusom eritematozusom (SLE) i mješovitom bolesti vezivnog tkiva postoji povećani rizik od pojave aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Nužno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca jer su retencija tekućine i edemi opisani pri terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući diklofenak.

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja dosljedno upućuju na to da je primjena diklofenaka, osobito u visokoj dozi (150 mg/dan) i pri dugotrajnoj terapiji, povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

S obzirom na to da se kardiovaskularni rizici kod primjene diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primjenjivati najmanju učinkovitu dozu i uz najkraće moguće trajanje liječenja. Bolesnikovu potrebu za ublažavanjem simptoma i odgovor na terapiju je potrebno periodički ponovno ocijeniti.

Liječenje diklofenakom bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-IV), otprije poznatom ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti je kontraindicirano. Liječenje diklofenakom bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA I) se ne preporučuje.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA I) i značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje) smije se liječiti diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja te samo dozama ≤ 100 mg na dan.

Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih arterijskih trombotičkih događaja (npr. bol u prsima, kratak dah, slabost, nerazgovjetan govor), što se može dogoditi bez upozorenja. Bolesnike treba uputiti da se odmah jave liječniku u slučaju takvih događaja.

Hematološki učinci

Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, kao i ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, preporučuje se pratiti krvnu sliku.

Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, i diklofenak može prolazno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajem hemostaze treba pažljivo nadzirati.

Bolesnici s astmom

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, otečenom sluznicom nosa (npr. polipima u nosu), kroničnim opstruktivnim bolestima pluća ili kroničnim infekcijama dišnog sustava (osobito ako su povezane sa simptomima nalik na alergijski rinitis), reakcije na nesteroidne protuupalne lijekove, poput egzacerbacije astme (tzv. nepodnošenje analgetika/analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije češće su nego u ostalih bolesnika. Stoga se u tih bolesnika preporučuje poseban oprez (spremnost na hitnu intervenciju). To se odnosi i na bolesnike u kojih se javljaju alergijske reakcije i na druge tvari, npr. kožne reakcije, svrbež ili urtikarija.

Kao i ostali lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina, diklofenak i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izazvati bronhospazam ako se daju bolesnicima koji boluju od bronhalne astme ili je imaju u anamnezi.

Plodnost u žena

Primjena Diklofenaka Mibe može umanjiti plodnost u žena i ne preporučuje se ženama koje planiraju zatrudnjati. U žena koje imaju poteškoća zanijeti ili su u postupku ispitivanja razloga neplodnosti, potrebno je razmotriti ukidanje primjene Diklofenaka Mibe (vidjeti dio 4.6.).

Natrij

Diklofenak Mibe sadrži natrij iz diklofenaknatrija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije su opažene tijekom primjene diklofenak tableta s produljenim oslobađanjem i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Litij

U slučaju istodobne primjene, diklofenak može povećati koncentracije litija u plazmi. Preporučuje se praćenje razine litija u serumu.

Digoksin

U slučaju istodobne primjene, diklofenak može povećati koncentracije digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje razine digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi

Kao i pri primjeni ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, istodobna primjena diklofenaka s diureticima i antihipertenzivima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima [ACE-inhibitorima]) može oslabiti njihov antihipertenzivni učinak putem inhibicije sinteze prostaglandina koji djeluju vazodilatacijski. Stoga se ta kombinacija mora primjenjivati oprezno, a bolesnicima, osobito onim starijima, periodički se mora kontrolirati krvni tlak. Kod kombinirane terapije, na početku liječenja, te periodički nakon toga, bolesnicima je potrebno adekvatno nadoknaditi tekućinu te razmotriti potrebu praćenja funkcije bubrega, osobito pri istodobnoj primjeni s diureticima i ACE-inhibitorima zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Istodobna primjena s diureticima koji štede kalij može biti povezana s povišenom razinom kalija u serumu, koju zbog toga treba često provjeravati (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij, ciklosporina, takrolimusa ili trimetoprima može dovesti do povišenih razina kalija u serumu, te je stoga potrebno često pratiti spomenute vrijednosti (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulanse i antitrombotici

Potreban je oprez jer istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako klinička ispitivanja ne ukazuju na to da diklofenak utječe na djelovanje antikoagulanse, zabilježeni su slučajevi povećanog rizika od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju diklofenak i antikoagulanse. Stoga se preporučuje pomno praćenje takvih bolesnika.

Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i kortikosteroidi

Istodobna primjena diklofenaka i drugih sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida može povećati rizik od gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracija. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Istodobna primjena sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak, i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antidijabetici

Klinička su ispitivanja pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijabeticima bez posljedica po njihov klinički učinak. Međutim, bilo je izoliranih slučajeva hipoglikemijskih i

hiperglikemijskih učinaka, zbog kojih je bilo nužno mijenjati doze antidijabetika tijekom liječenja diklofenakom. Stoga se, kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni, preporučuje praćenje razine glukoze u krvi.

Metotreksat

Diklofenak može inhibirati bubrežni tubularni klirens metotreksata čime se povisuje njegova razina. Preporučuje se oprez kada se nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući diklofenak, primjenjuju u periodu manjem od 24 sata prije ili poslije metotreksata, jer zbog poremećaja renalne ekskrecije dolazi do akumulacije metotreksata, tj. koncentracije metotreksata u krvi mogu rasti, a to povećava toksičnost tog lijeka.

Takrolimus

Moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi uzimaju istodobno s takrolimusom. To može biti posredovano renalnim antiprostaglandinskim učincima nesteroidnih protuupalnih lijekova i inhibitora kalcineurina.

Ciklosporin

Diklofenak, kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na prostaglandine bubrega. Stoga ga je potrebno davati u dozama nižim od onih koje bi se davale bolesnicima koji ne primaju ciklosporin.

Kinolonski antibiotici

Postoje izolirana izvješća o prijavljenim konvulzijama prilikom istodobne primjene kinolona i nesteroidnih protuupalnih lijekova, koje se mogu pojaviti u bolesnika sa ili bez prethodne epilepsije ili konvulzija u anamnezi. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene navedenih lijekova.

Fenitoin

Prilikom istodobne primjene fenitoina i diklofenaka preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi, zbog očekivane povećane izloženosti fenitoinu.

Kolestipol i kolestiramin

Ovi lijekovi mogu inducirati odgođenu ili smanjenu apsorpciju diklofenaka. Stoga se preporučuje primijeniti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Srčani glikozidi

Istodobna primjena srčanih glikozida i sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika može pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povisiti razinu glikozida u plazmi.

Mifepriston

Nesteroidni protuupalni lijekovi se ne smiju primijeniti 8-12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti učinak mifepristona.

Snažni inhibitori enzima CYP2C9

Preporučuje se oprez kod istodobnog propisivanja diklofenaka sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C9 (poput sulfinpirazona i vorikonazola), jer zbog inhibicije metabolizma diklofenaka može doći do značajnog povećanja vršne koncentracije u plazmi te veće izloženosti diklofenaku.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan učinak na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povišen rizik od pobačaja, srčanih malformacija i

gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja srčanih malformacija povisio se s manje od 1% na otprilike 1,5%.

Pretpostavlja se da rizik raste s povećanjem doze i duljinom trajanja liječenja. Pokazano je ispitivanjima na životinjama da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. Dodatno, u životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom faze organogeneze također je prijavljeno povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne malformacije.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena diklofenaka može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne smije davati ako to nije izričito neophodno. Ako diklofenak uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili žena tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu treba održavati na što je moguće nižoj razini, a trajanje liječenja mora biti što kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus* treba razmotriti nakon izloženosti diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji (vidjeti prethodni dio teksta);

u majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu prouzročiti:

- moguće produljenje vremena krvarenja, odnosno antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciju kontrakcija maternice što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Slijedom toga, diklofenak je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak se izlučuje u manjoj količini u majčino mlijeko. Stoga se, da bi se izbjegli neželjeni učinci u dojenčeta, diklofenak ne treba primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 5.2.).

Plodnost

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak može smanjiti plodnost u žene te se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća u nastojanju da zatrudne ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici u kojih se jave poremećaji vida, vrtoglavica, somnolencija ili drugi poremećaji središnjeg živčanog sustava, moraju se suzdržati od vožnje i upravljanja strojevima.

4.8. Nuspojave

Podaci iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s primjenom

diklofenaka, osobito pri visokim dozama (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Nuspojave (vidjeti tablicu u nastavku) su grupirane ovisno o učestalosti, počevši s najčešćima, koristeći sljedeću klasifikaciju: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave uključuju nuspojave prijavljene i tijekom kratkotrajne i tijekom produljene uporabe.

Organski sustav	
Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Vrlo rijetko	Angioneurotski edem (uključujući edem lica)
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo rijetko	Dezorijentacija, depresija, insomnija, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaji
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, omaglica
Rijetko	Somnolencija, umor
Vrlo rijetko	Parestezija, oslabljeno pamćenje, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, poremećaji okusa, cerebrovaskularni događaj
Nepoznato	Konfuzija, halucinacije, malaksalost
Poremećaji oka	
Vrlo rijetko	Poremećaji vida, zamagljen vid, diplopija
Nepoznato	Optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vrtoglavica
Vrlo rijetko	Tinitus, oštećen sluh
Srčani poremećaji	
Manje često	* Infarkt miokarda, zatajivanje srca, palpitacije, bol u prsištu
Nepoznato	Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina)
Krvožilni poremećaji	
Vrlo rijetko	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko	Astma (uključujući dispneju)

Vrlo rijetko	Pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, nadutost, anoreksija
Rijetko	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijski proljev, melena, čir na želucu (sa krvarenjem ili perforacijom ili bez njih) koji mogu biti fatalni, osobito u starijih osoba
Vrlo rijetko	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaj jednjaka, suženja crijeva u obliku dijafragme, pankreatitis
Nepoznato	Ishemijski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišene razine transaminaza
Rijetko	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
Vrlo rijetko	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Rijetko	Urtikarija
Vrlo rijetko	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotoosjetljivost, purpura, alergijska purpura, pruritus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo rijetko	Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Rijetko	Edem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko	Impotencija

* Učestalost odražava podatke vezane za dugotrajno liječenje visokom dozom (150 mg/dan).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Klinička slika predoziranja diklofenakom nije tipična. Predoziranje može izazvati simptome kao što su mučnina, gastrointestinalno krvarenje, proljev, omaglica, tinitus ili konvulzije. U slučaju teškog trovanja, moguće je akutno zatajenje bubrega i jetre.

Mjere liječenja

Liječenje pri akutnom otrovanju nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući diklofenak, u osnovi se sastoji od potpornih mjera i simptomatskog liječenja. Potporne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti pri komplikacijama kao što su hipotenzija, zatajenje bubrega, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i depresija disanja.

Posebne mjere kao što su forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija vjerojatno ne pomažu u uklanjanju nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak, zbog njihovog izrazitog vezanja na proteine i opsežnog metabolizma.

Nakon uzimanja potencijalno toksične doze, može se razmotriti primjena aktivnog ugljena, a dekontaminaciju želuca (npr. povraćanje, ispiranje želuca) treba razmotriti nakon uzimanja doze potencijalno opasne po život.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci; derivati octene kiseline i srodni spojevi.

ATK oznaka: M01AB05

Diklofenak je nesteroidni protuupalni lijek s izraženim analgetskim, protuupalnim i antipiretičkim djelovanjem. Učinke ostvaruje neselektivnom inhibicijom sinteze prostaglandina koji imaju važnu ulogu u nastanku upale, boli i povišene tjelesne temperature.

U *in vitro* ispitivanjima, diklofenak nije suprimirao biosintezu proteoglikana u hrskavici pri koncentracijama koje su ekvivalentne onima koje se postižu u kliničkim uvjetima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Diklofenak se pri oralnoj primjeni potpuno apsorbira iz probavnog sustava. Srednja vrijednost vršne koncentracije diklofenaka u plazmi postiže se 4 sata nakon primjene tablete s produljenim oslobađanjem. Diklofenak Mibe su tablete s produljenim oslobađanjem pa se plazmatska koncentracija diklofenaka od 13 ng/mL može zabilježiti nakon 24 sata. Hrana ne utječe na apsorpciju.

Bioraspoloživost

Sistemska raspoloživost diklofenaka iz tableta s produljenim oslobađanjem je u prosjeku 82% raspoloživosti koja bi se postigla sa želučanootpornim tabletama iste doze, što može biti posljedica ovisnosti metaboliziranja pri prvom prolasku kroz jetru o stupnju oslobađanja lijeka.

Kod preporučenih raspona doza ne dolazi do nakupljanja lijeka. Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 100 mg dnevno koncentracija diklofenaka u plazmi je oko 22 ng/ml.

Distribucija

Diklofenak se u visokom postotku veže na proteine plazme (99,7 %), uglavnom na albumin (99,4 %).

Diklofenak prodire u sinovijsku tekućinu kad je plazmatska koncentracija veća, odnosno izlazi iz nje kad je plazmatska koncentracija manja. Maksimalne koncentracije u sinovijskoj tekućini se postižu 2-4 sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi. Vrijeme polueliminacije iz sinovijske tekućine je 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi, koncentracija djelatne tvari u sinovijskoj tekućini je već viša nego u plazmi i ostaje viša do 12 sati.

Diklofenak je u niskim koncentracijama (100 ng/mL) zabilježen u majčinom mlijeku. Procijenjena količina lijeka koju dijete unese u organizam dojenjem je ekvivalentna dozi od 0,03 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6.).

Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka odvija se dijelom glukuronidacijom intaktne molekule, ali uglavnom jednostrukom i višestrukom hidrosilacijom i metoksilacijom, čime nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina pretvara u glukuronidne konjugate. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u manjoj mjeri nego diklofenak.

Eliminacija

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi je 263 ± 56 mL/min (srednja vrijednost \pm SD). Terminalno vrijeme poluživota u plazmi je 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, također imaju kratko vrijeme poluživota od 1-3 sata.

Oko 60% primijenjene doze izluči se urinom u obliku glukuronidnih konjugata intaktne molekule i u obliku metabolita, koji se većinom također pretvaraju u glukuronidne konjugate. Manje od 1 % se izlučuje u obliku nepromijenjene tvari. Ostatak doze uklanja se u obliku metabolita putem žuči u feces.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Nisu primijećene značajnije razlike u apsorpciji, metabolizmu ili izlučivanju lijeka ovisne o dobi, osim nalaza u 5 starijih bolesnika, u kojih su koncentracije u plazmi nakon 15 minuta intravenske infuzije bile 50 % veće od onih očekivanih u mladim zdravim ispitanika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega, na temelju kinetike nakon jednokratne doze ne može se zaključiti dolazi li do nakupljanja djelatne tvari u nepromijenjenom obliku, ako se poštuje uobičajena shema doziranja. Pri klirensu kreatinina manjem od 10 mL/min, pretpostavljene razine metabolita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su oko 4 puta veće nego u zdravim ispitanika. No, metaboliti se u konačnici uklanjaju putem žuči.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre (kronični hepatitis ili ne-dekompenzirana ciroza jetre), kinetika i metabolizam diklofenaka jednaki su kao i u bolesnika bez bolesti jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih podataka važnih za propisivača osim onih navedenim u drugim dijelovima SmPC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

talk
etilceluloza
magnezijev stearat
povidon
stearatna kiselina

Ovojnica:

hipromeloza
etilceluloza
dietilftalat
magnezijev stearat
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al/PVDC), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-357570820

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. studenog 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. svibnja 2023.