

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Voltaren retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg diklofenaknatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka Voltaren retard 100 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 119,00 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Voltaren retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ružičaste, okrugle (promjera otprilike 9,2 mm), bikonveksne tablete s ovalnim rubovima, s utisnutom oznakom „CGC“ na jednoj strani i utisnutom oznakom „CG“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Voltaren retard je indiciran u liječenju boli i upale različitog intenziteta u nizu stanja, uključujući:

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

Voltaren retard tablete 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

Opća je preporuka da je dozu potrebno individualno prilagoditi. Voltaren retard se primjenjuje u najnižoj dozi kojom se postiže zadovoljavajući terapijski učinak.

Odrasli

U odraslih je uobičajena doza jedna Voltaren retard tableta na dan. Maksimalna preporučena dnevna doza diklofenaka je 150 mg.

Tamo gdje su simptomi najizraženiji tijekom noći ili ujutro, Voltaren s produljenim oslobađanjem se treba uzimati navečer.

Pedijatrijska populacija

Voltaren retard tablete se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Starije osobe

Premda farmakokinetika diklofenaka u starijih bolesnika nije bila promijenjena do stupnja koji bi bio klinički relevantan, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) se u tih bolesnika moraju primjenjivati s posebnim oprezom zbog veće sklonosti nuspojavama. Opres se posebno preporučuje u slabijih starijih bolesnika i onih s niskom tjelesnom težinom (vidjeti dio 4.4.).

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

Oštećenje funkcije bubrega

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem bubrega ($GFR < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (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 opres pri primjeni diklofenaka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 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 opres 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

Tablete se preporučuje popiti cijele s čašom vode, po mogućnosti s jelom i ne smiju se lomiti niti žvakati.

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/hemoragijom 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 ($GFR < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$)

- utvrđeno kongestivno zatajivanje 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 acetilsalicilna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi mogu ubrzati pojavu 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 najmanjih djelotvornih doza u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka i 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 (NSAIL), 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 i 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 mora se prekinuti.

Kao i kod primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i diklofenak, nužno je potreban strog liječnički nadzor te osobito 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, ulceracije ili perforacije je veći pri većim dozama nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući i diklofenak) i u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno onim popraćenim komplikacijama poput hemoragija ili perforacija.

Učestalost nuspojava pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, posebice 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 najnižom djelotvornom dozom.

U tih bolesnika, kao i u bolesnika koji iziskuju istodobnu primjenu lijekova koji sadržavaju niže doze acetilsalicilatne kiseline (ASK)/aspirina ili drugih lijekova koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik, treba razmotriti primjenu kombinirane terapije s protektivnim lijekovima (primjerice inhibitorima protonske pumpe ili mizoprostolom).

Bolesnici s gastrointestinalnom toksičnošću u povijesti bolesti, a posebno stariji bolesnici, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Oprez se preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput sistemskih kortikosteroida, antikoagulanasa 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 bolešću 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 oslabljenom 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 se jave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), primjena diklofenaka mora se obustaviti.

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

Nužan je oprez pri primjeni diklofenaka u bolesnika s jetrenom porfirijom jer može izazvati napadaj.

Učinci na bubrege

Budući da je pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i diklofenaka, prijavljeno nakupljanje tekućine i pojava edema, nužan je poseban oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije 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 opsežnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 4.3.). U tim se slučajevima pri primjeni diklofenaka kao mjera opreza preporučuje praćenje funkcije

bubrega. Obustavi li se uzimanje lijeka, obično nastupa oporavak do stanja kakvo je bilo prije početka liječenja.

Učinci na kožu

Pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i diklofenak, vrlo su rijetko prijavljivane ozbiljne kožne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, a uključivale su ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i generaliziranu buloznu fiksnu erupciju uzrokovanu lijekom (vidjeti dio 4.8.). Rizik od tih reakcija je naročito visok na početku liječenja, a u većine se bolesnika javlja unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje diklofenakom mora se prekinuti već prilikom prve pojave osipa na koži, lezija sluznica ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Sistemske eritemske lupus i mješovite bolesti vezivnog tkiva

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

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Nužan je odgovarajući nadzor i savjetovanje bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjereno teškog zatajivanja srca jer su retencija tekućine i edemi opisani pri terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i terapiju diklofenakom.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s primjenom diklofenaka, osobito pri visokoj dozi (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4. za Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

S obzirom da se kardiovaskularni rizici kod primjene diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu i uz najkraće moguće trajanje. U bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma te odgovor na terapiju.

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

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA I) i značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) smiju 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 takvog događaja.

Hematološki učinci

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

Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, i diklofenak može prolazno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima 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 pogoršanja 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 drugi lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina, diklofenak i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi mogu precipitirati bronhospazam ako se primjenjuju kod bolesnika koji pate od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu.

Plodnost u žena

Primjena Voltaren retard tableta može utjecati na smanjenu fertilnost u žena i ne preporučuje se ženama koje planiraju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća zanijeti ili su u postupku ispitivanja razloga neplodnosti, treba razmotriti ukidanje primjene lijeka (vidjeti dio 4.6.).

Važne informacije o nekim sastojcima Voltaren retard tableta

Voltaren retard sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Voltaren retard 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 primijećene tijekom primjene diklofenak želučanootpornih tableta i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Litij: U slučaju istodobne primjene, diklofenak može povećati razinu litija u plazmi. Preporučuje se praćenje razina litija u serumu.

Digoksin: U slučaju istodobne primjene, diklofenak može povećati razinu digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje razina digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi: Kao i pri primjeni ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, istodobna primjena diklofenaka s diureticima ili antihipertenzivima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima [ACE inhibitori]) može oslabiti njihov antihipertenzivni učinak putem inhibicije sinteze prostaglandina. Stoga se ta kombinacija mora primjenjivati oprezno, a bolesnicima, osobito starije dobi treba povremeno kontrolirati krvni tlak. Pri kombiniranoj terapiji, na početku liječenja, te periodički nakon toga, bolesnicima treba 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 vrijednosti kalija u serumu, te je stoga potrebno često pratiti spomenute vrijednosti (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansi 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 antikoagulansa, 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 pojave krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

Antidiijabetici: Klinička su ispitivanja pokazala da se diklofenak može primjenjivati zajedno s oralnim antidiijabeticima bez posljedica po njihov klinički učinak. No, bilo je izoliranih prijava i hipoglikemijskih i hiperglikemijskih učinaka, zbog kojih je bilo nužno mijenjati doze antidiijabetika 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 pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i diklofenaka, unutar 24 sata prije ili poslije primjene metotreksata jer zbog poremećaja renalne ekskrecije dolazi do akumulacije metotreksata, tj. koncentracije metotreksata u krvi mogu rasti čime se povećava toksičnost tog lijeka.

Takrolimus: Istodobna primjena sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova s takrolimusom može povećati rizik od nefrotoksičnosti. To može biti posredovano renalnim antiprostaglandinskim učinkom nesteroidnih protuupalnih lijekova i inhibitora kalcineurina.

Ciklosporin: Diklofenak, kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina djelovanjem na prostaglandine bubrega. Stoga ga treba davati u dozama nižim od onih koje bi se bolesniku davale da ne prima ciklosporin.

Kinolonski antibiotici: Postoje izolirana izvješća o prijavljenim konvulzijama prilikom istodobne primjene kinolona i nesteroidnih protuupalnih lijekova, a što se može dogoditi u bolesnika s 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 razine fenitoina u plazmi zbog očekivane povećane izloženosti fenitoinu.

Kolestipol i kolestiramin: Ovi lijekovi mogu inducirati odgođenu ili smanjenu apsorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje uzeti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Srčani glikozidi: Istodobna primjena srčanih glikozida i sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika može pogoršati zatajivanje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povišiti razinu glikozida u plazmi.

Mifepriston: Nesteroidni protuupalni lijekovi se ne smiju koristiti 8-12 dana nakon primjene mifepristona, budući da mogu smanjiti učinak mifepristona.

Inhibitori enzima CYP2C9: Preporučuje se oprez kod istodobnog propisivanja diklofenaka s inhibitorima enzima CYP2C9 (poput sulfinpirazona i vorikonazola), jer zbog inhibicije metabolizma diklofenaka može doći do značajnog povišenja vršne koncentracije u plazmi te veće izloženosti lijeku.

Induktori enzima CYP2C9: Preporučuje se oprez kod propisivanja diklofenaka s induktorima enzima CYP2C9 (kao što je rifampicin), što može rezultirati značajnim smanjenjem koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povišen rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon uzimanja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja srčanih malformacija povišio se s manje od 1% na otprilike 1,5%. Pretpostavlja se da rizik raste s povećanjem doze i duljim trajanjem liječenja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. 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, bilo je prijava slučajeva suženja arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja.

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 arterijskog duktusa treba razmotriti nakon izloženosti diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterijskog duktusa.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterijskog duktusa 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 dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak se izlučuje u manjoj količini u majčinom mlijeku. Stoga, da bi se izbjegli neželjeni učinci kod dojenčeta, diklofenak ne treba uzimati 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, treba razmotriti prekid primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.4.).

Nema podataka o učinku diklofenaka na plodnost u muškaraca.

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

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s primjenom diklofenaka, osobito pri visokoj dozi (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4. za Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Nuspojave (vidjeti tablicu u nastavku) su grupirane zavisno od 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 (ne može se 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	Pospanost, umor
Vrlo rijetko	Parestezija, oslabljeno pamćenje, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, poremećaj okusa, cerebrovaskularni događaj
Nepoznato	Konfuzija, halucinacije, malaksalost
Poremećaji oka	
Vrlo rijetko	Poremećaji vida, zamagljen vid, dvoslike
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 grudima
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 (s krvarenjem ili perforacijom ili bez njih) koji mogu biti fatalni, poglavito u starijih osoba.
Vrlo rijetko	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaj jednaka, 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), eksfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotoosjetljivost, purpura, alergijska purpura, svrbež
Nepoznato	Fiksna erupcija uzrokovana lijekom, generalizirana bulозна fiksna erupcija uzrokovana lijekom
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo rijetko	Akutna ozljeda bubrega (akutno zatajenje bubrega), hematurija, proteinurija, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis, papilarna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Rijetko	Edem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko	Impotencija

*Učestalost odražava podatke dugotrajnog liječenja 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 bolesnika pri akutnom otrovanju nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i diklofenak, u osnovi se sastoji od potpornih mjera i simptomatskog liječenja. Potporne mjere

i simptomatsko liječenje treba primijeniti pri komplikacijama poput hipotenzije, zatajenja bubrega, konvulzija, gastrointestinalnih poremećaja i depresije disanja.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize i hemoperfuzije vjerojatno ne pomažu u uklanjanju nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i 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 za život (ta se informacija ne odnosi na diklofenak čepiće i diklofenak otopinu za injekciju).

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 analgetičkim, protuupalnim i antipiretičkim djelovanjem. Učinke ostvaruje neselektivnim blokiranjem 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 vršna plazmatska koncentracija diklofenaka postiže se 4 sata nakon primjene retard tablete. Budući da su retard tablete pripravak s produljenim oslobađanjem plazmatske se koncentracije diklofenaka od 13 ng/ml mogu zabilježiti nakon 24 sata. Hrana ne utječe na apsorpciju.

Bioraspoloživost

Sustavna raspoloživost diklofenaka iz tableta s produljenim oslobađanjem je u prosjeku 82 % sustavne raspoloživosti postignute sa želučano otpornim tabletama, 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 koncentracija diklofenaka u plazmi je oko 22 ng/ml.

Distribucija

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

Diklofenak se nalazi u sinovijalnoj tekućini u koju prelazi kad je plazmatska koncentracija veća, odnosno iz koje izlazi kad je plazmatska koncentracija manja. Maksimalne koncentracije u sinovijalnoj tekućini postižu se 2-4 sata nakon postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi. Poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine iznosi 3-6 sati. Dva

sata nakon postizanja najviših koncentracija u plazmi, koncentracije djelatne tvari već su u sinovijalnoj tekućini veće od onih u plazmi i ostaju veće do 12 sati.

Diklofenak je u niskim koncentracijama (100 ng/mL) zabilježen u majčinom mlijeku nakon primjene soli diklofenaka kroz usta u dozi od 150 mg/dan. 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 zbiva se djelomice glukuronidacijom intaktne molekule, a uglavnom jednostrukom i višestrukum hidroksilacijom i metoksilacijom, čime nastaje nekoliko fenolnih metabolita, od kojih se većina pretvara u glukuronidne konjugate. Dva fenolna metabolita su biološki djelatna, no manje od diklofenaka.

Eliminacija

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

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

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

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

Oštećenje 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 <10 mL/min, pretpostavljene razine metabolita u plazmi u stanju ravnoteže oko četiri su puta više od onih u ispitanika s urednom funkcijom bubrega. No, metaboliti se u konačnici uklanjaju putem žuči.

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti te karcinogenosti diklofenaka ne ukazuju na poseban rizik za ljude pri preporučenim terapijskim dozama.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nisu uočeni dokazi o teratogenosti u miševa, štakora ili kunića koji su primali diklofenak tijekom razdoblja organogeneze u dozama nižim od maksimalne dnevne preporučene doze lijeka Voltaren retard u ljudi, temeljem usporedbe tjelesne površine. Zabilježena je značajna maternalna smrtnost (uzrokovana gastrointestinalnom ulceracijom i peritonitisom) uslijed primjene diklofenaka kroz usta u dozi

≥ 2 mg/kg kod skotnih ženki štakora. Toksične doze za majku bile su povezane s distocijom, produljenim trajanjem trudnoće, intrauterinim zastojem rasta i smanjenim preživljavanjem fetusa.

Primjena NSAID-a (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju u kunića, implantaciju i formiranje placente u štakora, te dovela do preranog zatvaranja arterijskog duktusa u fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

saharoza
cetilni alkohol
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
povidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
željezov oksid, crveni (E172)
polisorbat 80
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol
saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta s produljenim oslobađanjem u (PVC/PE/PVDC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.

Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-213256174

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. kolovoza 2025.