

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Naklofen 75 mg/3 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

3 ml otopine za injekciju (jedna ampula) sadrži 75 mg diklofenaknatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- benzilni alkohol: 120 mg/3 ml otopine
- natrij: 0,29736 mmol/3 ml otopine
- natrijev metabisulfit: 3 mg/3 ml otopine
- propilenglikol: 630 mg/3 ml otopine

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina za injekciju je bistra, bezbojna do lagano žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bolesti kod kojih se želi postići protuupalno i/ili analgetsko djelovanje:

- upalne reumatske bolesti: reumatoidni artritis, serološko negativni spondilartritis, drugi artritis,
- degenerativni reumatizam zglobova i kralježnice: artroza, spondiloza,
- kristalima uzrokovani artritis: uložci i hondrokalcinoza,
- izvanzglobni reumatizam: periartritis, burzitis, miozitis, tendinitis, sinovitis,
- druga upalna i bolna stanja mišićno-koštanog sustava.

Protiv bolova se daje kod ozljeda mekih tkiva, kod raznih stomatoloških zahvata, nakon operacija, kod jakih napadaja migrene, kod bubrežnih i žučnih kolika.

Naklofen 75 mg/3 ml otopina za injekciju je indicirana za primjenu u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kod jakih bolova daje se jedna ampula jedanput do dvaput dnevno intramuskularno. Odmah čim je to moguće (nakon 2 dana), prelazi se na liječenje drugim oblicima lijeka (gastrorezistentne tablete, tablete s produljenim oslobađanjem, čepići).

Dnevne doze od 150 mg djelatne tvari ne smiju se prekoračiti, osim ako za to ne postoje posebni medicinski razlozi.

Kod bubrežnih kolika može se 30 minuta nakon prve injekcije dati još jedna.

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).

Pedijatrijska populacija

Injekcije nisu preporučene za primjenu u djece.

Starije osobe

Iako farmakokinetika diklofenaka nije narušena u klinički značajnoj mjeri u starijih osoba, nesteroidni protuupalni lijekovi se primjenjuju s osobitim oprezom u takvih bolesnika koji su općenito skloniji nuspojavama. Osobito se preporučuje primjena najnižeg učinkovitog doziranja u slabijih starijih bolesnika ili osoba s malom tjelesnom težinom (također vidjeti dio 4.4.), a bolesnik se mora pratiti radi gastrointestinalnog krvarenja tijekom terapije nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL-ima).

Način primjene

Intramuskularna primjena.

Ne preporučuje se miješanje s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivan, želučani ili crijevni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Pozitivna anamneza gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije koje su povezane s prethodnom terapijom nesteroidnim protuupalnim (antiinflamatornim) lijekovima (NSAIL-ima).
- Aktivan peptički ulkus ili krvarenje odnosno anamneza recidivirajućeg peptičkog ulkusa/krvarenja (dvije ili više izrazitih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- Teško zatajenje jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4.).
- Utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Poput ostalih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), diklofenak je također kontraindiciran u bolesnika u kojih su ibuprofen, acetilsalicilatna kiselina ili drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL-i) izazvali napade astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diklofenaka sa sistemskim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog nedostatka dokaza o sinergističkoj koristi te potencijalne pojave dodatnih nuspojava.

NSAIL-i, 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.

Iz medicinskih razloga u starijih osoba je potreban oprez. Osobito se preporučuje primjena najnižeg učinkovitog doziranja u slabijih, starijih bolesnika ili osoba s malom tjelesnom težinom (vidjeti dio 4.2.).

Kao i s drugim NSAIL-ima, uključujući diklofenak, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, također se mogu javiti u rijetkim slučajevima i bez ranije

H A L M E D
05 - 04 - 2023
ODOBRENO

izloženosti 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.

Poput drugih NSAIL-a, diklofenak može zbog svojih farmakodinamičkih svojstava maskirati znakove i simptome infekcije.

Potrebno je strogo slijediti upute za intramuskularne injekcije kako bi se izbjegli štetni događaji na mjestu injekcije koji mogu dovesti do slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije, stanja *embolia cutis medicamentosa* (Nicolauov sindrom) i nekroze na mjestu injekcije.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Nakon intramuskularne primjene diklofenaka, zabilježene su reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu na mjestu primjene injekcije i stanje *embolia cutis medicamentosa*, poznato i kao Nicolauov sindrom (osobito nakon nehotične supkutane primjene). Potrebno je odabrati odgovarajuću iglu i pridržavati se tehnike primjene injekcije tijekom intramuskularne primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.2.).

Učinci na probavni sustav

Gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, melena), ulceracije ili perforacije, koje mogu imati i smrtni ishod zabilježeni su uz sve NSAIL-e, uključujući diklofenak, te se mogu pojaviti bilo kada tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili bez obzira na prijašnju anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Oni općenito imaju ozbiljnije posljedice u starijih osoba. Ako gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija nastanu u bolesnika koji primaju diklofenak, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Kao sa svim NSAIL-ima, uključujući diklofenak, neophodan je strogi nadzor bolesnika, a posebno treba biti oprezan pri propisivanju diklofenaka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na poremećaje probavnog sustava ili s anamnezom koja upućuje na ulkus, krvarenje ili perforaciju želuca ili crijeva (vidjeti dio 4.8.). Rizik gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije povećava se s povećanjem doze NSAIL-a, uključujući diklofenak, te u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako se zakomplicirao krvarenjem ili perforacijom. U starijih bolesnika je veća učestalost nuspojava na NSAIL-e, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koji mogu imati smrtni ishod.

Da bi se smanjio rizik gastrointestinalne toksičnosti u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito onog koji se zakomplicirao krvarenjem ili perforacijom, te u starijih bolesnika, liječenje treba započeti i nastaviti s najmanjom učinkovitom dozom.

Kombinirana terapija sa zaštitnim tvarima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) treba se razmotriti u ovih bolesnika te u bolesnika u kojih je nužna istodobna primjena lijekova koji sadrže nisku dozu acetilsalicilatne kiseline (ASK/aspirin ili lijekova za koje je vjerojatno da će povećati gastrointestinalni rizik) (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, trebaju prijaviti bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje). U bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik pojave ulceracije ili krvarenja, poput sistemskih kortikosteroida, antikoagulansa, antitrombotika ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina potreban je oprez (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnike s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolesti potrebno je pažljivo pratiti i oprezno liječiti jer može doći do egzacerbacije ovih bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Učinci na jetru

Prilikom propisivanja diklofenaka bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre nužan je strogi medicinski nadzor jer može doći do pogoršanja njihovog stanja.

Kao i s drugim NSAIL-ima, uključujući diklofenak, može doći do porasta vrijednosti jednog ili više



jetrenih enzima. Tijekom produženog liječenja diklofenakom, kao mjera opreza indicirano je redovito pratiti funkciju jetre. Ako abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, nastanu klinički znakovi ili simptomi bolesti jetre ili dođe do drugih manifestacija (eozinofilija, osip), treba prekinuti primjenu diklofenaka. Uz diklofenak može doći do pojave hepatitisa bez prodromalnih simptoma.

Potreban je oprez prilikom primjene diklofenaka u bolesnika s jetrenom porfirijom, jer može potaknuti napadaj.

Učinci na bubrege

Kako su zabilježeni retencija tekućine i edemi vezani uz upotrebu NSAIL-a, uključujući diklofenak, osobit je oprez nužan u bolesnika s oštećenjem funkcije srca ili bubrega, hipertenzijom u anamnezi, u starijih osoba, bolesnika istodobno liječenih diureticima ili lijekovima koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega te bolesnika sa značajnim manjkom izvanstanične tekućine zbog bilo kojeg razloga, npr. prije ili poslije velike operacije (vidjeti dio 4.3.). Prilikom primjene diklofenaka u ovim slučajevima, kao mjera opreza preporučuje se praćenje funkcije bubrega. Prekid terapije obično je popraćen oporavkom na stanje prije uvođenja terapije.

Učinci na kožu

U vrlo rijetkim slučajevima u vezi s primjenom NSAIL-a, uključujući Naklofen, zabilježene su ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke imale smrtni ishod, poput ekfolijativnog dermatitisa, Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vidjeti dio 4.8.). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od pojave ovih reakcija u ranoj fazi liječenja: u većini slučajeva reakcija započinje unutar prvog mjeseca liječenja. Primjenu diklofenaka treba prekinuti čim se pojave osip po koži, lezije sluznice ili bilo koji drugi znakovi preosjetljivosti.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca potrebno je primjereno praćenje i savjetovanje, jer su uz primjenu terapije NSAIL-ima, uključujući diklofenak, zabilježeni retencija tekućine i edemi.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičnih 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).

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) smiju se liječiti diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja.

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.

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

Hematološki učinci

Primjena diklofenaka preporučuje se samo za kratkotrajno liječenje. Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, kao i drugim NSAIL-ima, preporučuje se praćenje krvne slike.

Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi i diklofenak može prolazno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo pratiti.

Već postojeća astma

U bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nosne sluznice (tj. nosnim polipima), kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili kroničnim infekcijama dišnog sustava (osobito ako su povezane sa simptomima nalik na alergijski rinitis), češće dolazi do pojave reakcija na NSAIL poput egzacerbacija astme (tzv. intolerancije na analgetike/analgetičke astme), Quinckeovog edema ili urtikarije, nego što se to događa u ostalih bolesnika. Stoga se u takvih bolesnika preporučuje poseban oprez (spremnost na hitna stanja). Ovo se također odnosi na bolesnike s alergijama na druge tvari, npr. s kožnim reakcijama, svrbežom ili urtikarijom.

Poseban oprez preporučuje se kada se diklofenak primjenjuje parenteralno u bolesnika s bronhijalnom astmom jer se njihovi simptomi mogu pogoršati.

SLE i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sistemskim lupus eritematosusom (SLE) i miješanim poremećajima vezivnog tkiva može postojati povećan rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Plodnost žena

Primjena Naklofena može oštetiti žensku plodnost te se ne preporučuje primjena u žena koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili koje obavljaju pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti ukidanje primjene Naklofena (vidjeti dio 4.6.).

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 120 mg benzilnog alkohola u jednoj ampuli (3 ml otopine).

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Lijekove koji sadrže benzilni alkohol potrebno je koristiti uz oprez tijekom trudnoće i dojenja te u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega. Velike količine benzilnog alkohola mogu se nakupiti u bolesnikovu tijelu i uzrokovati metaboličku acidozu.

Metabisulfit

Metabisulfit rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 630 mg propilenglikola u jednoj ampuli (3 ml otopine).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije uključuju one zabilježene s diklofenak gastrorezistentnim tabletama i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka.

Litij: Pri istodobnoj primjeni diklofenak može povisiti koncentraciju litija u plazmi. Preporučuje se pratiti razinu litija u serumu.

Srčani glikozidi: Istodobna primjena srčanih glikozida i NSAIL-a može u bolesnika pogoršati zatajenje srca, smanjiti brzinu glomerularne filtracije (GFR) te povećati razine glikozida u plazmi.

Digoksin: Pri istodobnoj primjeni diklofenak može povisiti koncentraciju digoksina u plazmi. Preporučuje se pratiti razinu digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi: Poput ostalih NSAIL-a, istodobna primjena diklofenaka s diureticima i antihipertenzivima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)) može dovesti do smanjenja njihova antihipertenzivnog učinka putem inhibicije sinteze vazodilacijskog prostaglandina.

Stoga ovu kombinaciju treba oprezno primjenjivati te bolesnici, osobito stariji, trebaju povremeno

H A L M E D
05 - 04 - 2023
ODOBRENO

kontrolirati svoj krvni tlak. Bolesnike je nužno dovoljno hidrirati te treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne primjene ovih lijekova te periodički nakon toga, osobito diuretika i ACE inhibitora, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti. Istodobna primjena lijekova koji štede kalij može biti povezana s povećanom razinom kalija u serumu, koji stoga treba često mjeriti (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.).

Drugi NSAIL-i i kortikosteroidi: Istodobna primjena diklofenaka s drugim sistemskim NSAIL-ima ili kortikosteroidima može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulkusa (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 (vidjeti dio 4.4.). Stoga se preporučuje pomno praćenje takvih bolesnika. Kao i ostali NSAIL-i, diklofenak u visokoj dozi može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): Istodobna primjena sistemskih NSAIL-a, uključujući diklofenak, i SSRI-a može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antidijabetici: Klinička ispitivanja su pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijabeticima bez utjecaja na njihov klinički učinak. Međutim, zabilježeni su izolirani slučajevi hipoglikemijskog ili hiperglikemijskog učinka zbog kojeg je bila nužna promjena doze antidijabetika tijekom liječenja diklofenakom. Iz ovog razloga, kao mjera opreza, preporučuje se praćenje glukoze u krvi tijekom istodobne primjene ovih lijekova.

Probenecid: Lijekovi koji sadrže probenecid mogu odgoditi izlučivanje diklofenaka te tako povećati serumsku koncentraciju diklofenaka.

Metotreksat: Diklofenak može inhibirati tubularni bubrežni klirens metotreksata povećavajući time razinu metotreksata. Preporučuje se oprez prilikom primjene NSAIL-a, uključujući diklofenak, 24 sata prije ili nakon terapije metotreksatom, jer može doći do porasta koncentracije metotreksata u krvi i povećanja toksičnosti ove tvari.

Ciklosporin: Diklofenak, poput ostalih NSAIL-a, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na renalne prostaglandine. Stoga ga treba primijeniti u dozama nižim od onih koje bi se koristile u bolesnika koji ne primaju ciklosporin.

Takrolimus: Moguć je povećan rizik pojave nefrotoksičnosti kada se NSAIL-i primjenjuju s takrolimusom. Ovo može biti posredovano renalnim antiprostaglandinskim učincima NSAIL-a i inhibitora kalcineurina.

Kinolonski antibiotici: Zbog interakcije između kinolona i NSAIL-a može doći do konvulzija. Ovo se može pojaviti u bolesnika s ili bez prethodne anamneze epilepsije ili konvulzije. Stoga je potreban oprez kada se razmatra primjena kinolona u bolesnika koji već primaju NSAIL.

Fenitoin: Prilikom istodobne primjene fenitoina i diklofenaka preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi zbog očekivanog porasta izloženosti fenitoinu.

Kolestipol i kolestiramin: Ovi lijekovi mogu dovesti do odgode ili smanjene apsorpcije diklofenaka. Stoga se preporučuje primjena diklofenaka najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

Mifepriston: NSAID-e ne treba primjenjivati 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak.

Snažni inhibitori CYP2C9: Potreban je oprez prilikom propisivanja diklofenaka sa snažnim inhibitorima CYP2C9 (poput sulfinpirazona i vorikonazola), koji mogu dovesti do značajnog porasta vršne koncentracije u plazmi i izloženosti diklofenaku zbog inhibicije metabolizma diklofenaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik spontanog pobačaja i/ili srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na oko 1,5%.

Vjeruje se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanja terapije. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i post-implantacijskog gubitka ploda te embrio-fetalne smrtnosti.

Dodatno, zabilježena je povećana učestalost raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.

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. Osim toga, bilo je izvješća o suženju arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, u prvom i drugom tromjesečju trudnoće diklofenak treba primjenjivati samo ako je nužno potrebno. 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.

Ako diklofenak uzima žena koja pokušava zanijeti ili ako ga uzima žena u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, njeno doza treba biti što manja, a trajanje primjene što kraće.

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

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje duktus arteriozusa i plućna hipertenzija)
- poremećaju funkcije bubrega, koji može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti prethodni dio teksta)

a majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji može nastati čak i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice koja može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, diklofenak je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Poput ostalih NSAID-a, diklofenak u malim količinama prelazi u majčino mlijeko. Stoga, kako bi se spriječio nastanak nuspojava u dojenčeta, diklofenak se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Kao i za druge NSAID-e, primjena diklofenaka može oštetiti žensku plodnost te se ne preporučuje u žena koje pokušavaju zanijeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili onih u kojih se ispituje uzrok neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene diklofenaka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji osjete poremećaje vida, omaglicu, vrtoglavicu, somnolenciju ili druge poremećaje središnjeg živčanog sustava tijekom primjene NSAIL-a trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave (Tablica 1) 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).

Sljedeće nuspojave uključuju one prijavljene tijekom kratkotrajne i tijekom dugotrajne primjene.

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući bronhospazam, angioedem, hipotenziju i šok)	Angioneurotski edem (uključujući edem lica)	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Dezorijentacija, depresija, nesanica, noćne more, razdražljivost, psihotični poremećaji	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja, omaglica	Somnolencija	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, poremećaj okusa, cerebrovaskularni događaj	
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaj vida, zamagljen vid, diplopija	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vrtoglavica		Tinitus, poremećaj sluha	
<i>Srčani poremećaji</i>			Palpitacije, bol u prsima, zatajenje srca, infarkt miokarda	Kounisov sindrom
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Hipertenzija, vaskulitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		Astma (uključujući dispneju)	Pneumonitis	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu,	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijski proljev, melena,	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni	Ishemijski kolitis

	flatulencija, anoreksija	gastrointestinalni ulkus s ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih)	stomatitis), glositis, poremećaj jednjaka, suženja crijeva nalik na dijafragmu, pankreatitis	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Porast razina transaminaza	Hepatitis, žutica, poremećaj jetre	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, zatajenje jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip	Urtikarija	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, reakcija fotoosjetljivosti, purpura, alergijska purpura, pruritus	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			Impotencija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Reakcija na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, otvrdnuće na mjestu primjene injekcije	Edem		<i>Embolia cutis medicamentosa (Nicolauov sindrom)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>			Apsces na mjestu primjene injekcije	Nekroza na mjestu injekcije

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičnih 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. za Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

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.

Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja s NSAIL-ima, uključujući diklofenak, u osnovi se sastoji od suportivnih mjera i simptomatskog liječenja. Suportivne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti za komplikacije poput hipotenzije, zatajenja bubrega, konvulzija, gastrointestinalnog poremećaja te respiratorne depresije.

Posebne mjere poput forsirane diureze, dijalize ili hemoperfuzije vjerojatno nisu od koristi za eliminaciju NSAIL-a, uključujući diklofenak, zbog visokog stupnja vezanja za proteine te opsežnog metabolizma.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; derivati octene kiseline i srodni spojevi; ATK oznaka: M01AB05

Mehanizam djelovanja

Diklofenaknatrij je nesteroidni antireumatik. Djeluje analgetski, protuupalno i antipiretski. Inhibira djelovanje enzima ciklooksigenaze i time sintezu prostaglandina. Tijekom liječenja diklofenaknatrijem ustanovljena je smanjena koncentracija prostaglandina u urinu, želučanoj sluznici i sinovijalnoj tekućini.

Namijenjen je liječenju svih oblika reumatskih bolesti i olakšavanju različitih bolova.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Najveće serumske koncentracije dostiže u pola sata. Na serumske bjelancevine, većinom albumine, veže se 99% diklofenaknatrija.

Dobro prelazi u sinovijalnu tekućinu, gdje dostiže 60–70% vrijednosti serumske koncentracije. Nakon 3 do 6 sati koncentracija ljekovite djelatne tvari i metabolita u sinovijalnoj tekućini viša je nego u serumu. Diklofenaknatrij se sporije izlučuje iz sinovijalne tekućine nego iz seruma.

Biotransformacija

Diklofenaknatrij se praktički sav, pretežno hidrosilacijom i metoksilacijom metabolizira u jetrima.

Eliminacija

Biološko poluvrijeme izlučivanja iznosi 1–2 sata. Kod blagih oštećenja bubrežne i jetrene funkcije nije promijenjeno.

Približno 70% diklofenaknatrija izlučuje se urinom u obliku farmakološki neaktivnih metabolita. Samo se 1% izlučuje nemetaboliziran. Preostali dio metabolita izlučuje se sa žuči i stolicom.

Posebne populacije

U starijih bolesnika apsorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija nisu bitno promijenjeni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Embriotoksičnost i teratogenost diklofenaknatrija ispitivane su na štakorima, miševima i kunićima. Smrt zametaka i usporen rast zabilježeni su samo kad su ženke primale toksične doze ljekovite djelatne tvari. Promjene nisu opažene. Gestacijsko vrijeme i trajanje porođaja bili su produljeni. Nije primijećen utjecaj diklofenaka na fertilitet.

Nema drugih informacija relevantnih za propisivača izuzev onih već navedenih u drugim dijelovima Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzilni alkohol
propilenglikol
natrijev metabisulfit
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ne preporučuje se miješanje s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula (staklo, Ph. Eur. tip 1): 5 ampula po 3 ml otopine za injekciju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-819086953

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05.05.1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06.07.2016.

H A L M E D
05 - 04 - 2023
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. travnja 2023.

H A L M E D
05 - 04 - 2023
ODOBRENO