

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диклак 75 ID 75 mg таблетки с изменено освобождаване  
Диклак 150 ID 150 mg таблетки с изменено освобождаване

Diclac 75 ID 75 mg modified-release tablets  
Diclac 150 ID 150 mg modified-release tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010519/20
Разрешение №	62817-5, 22-06-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка Диклак 75 ID с изменено освобождаване (двуслойна) съдържа:  
12,5 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*), бързо освобождаване;  
62,5 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*), бавно освобождаване.

1 таблетка Диклак 150 ID с изменено освобождаване (двуслойна) съдържа:  
25 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*), бързо освобождаване;  
125 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*), бавно освобождаване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване (двуслойни).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За лечение на:

- възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, ювенилен хроничен артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит и спондилоартрит, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставен ревматизъм
- подагрозна криза
- посттравматична и постоперативна болка, възпаление и подуване, напр. след стоматологична или ортопедична операция
- болезнени и/или възпалителни състояния в гинекологията, напр. първична дисменорея или аднексит
- като допълнение при лечение на тежки болезнени инфекции на ухото, носа или гърлото, напр. тонзилофарингит, отит. Спазвайки основните терапевтични принципи, подлежащото заболяване трябва да се лекува със съответната терапия. Фебрилитет, сам по себе си, не е показание за приложение.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчва се дозата да бъде индивидуално съобразена и да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок.

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



### Възрастни

Препоръчителната начална доза е 100 до 150 mg. При по-леки случаи, както и при продължителна употреба, обикновено са достатъчни 75 до 100 mg дневно.

При първична дисменорея дневната доза трябва да се адаптира индивидуално и обичайно е 50 до 150 mg. Трябва да се приложи начална доза от 50 до 100 mg и, при необходимост, да се повиши в течение на няколко менструални цикъла до максимално 200 mg/ден. Лечението трябва да започне при поява на първите симптоми и в зависимост от оплакванията, да продължи няколко дни.

### *Диклак 75 ID*

При възрастни се прилага 1 таблетка с изменено освобождаване (еквивалентно на 75 mg диклофенак натрий) веднъж дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да бъде увеличена на 2 таблетки с изменено освобождаване (еквивалентно на 150 mg диклофенак натрий) веднъж дневно.

### *Диклак 150 ID*

При възрастни се прилага 1 таблетка с изменено освобождаване (еквивалентно на 150 mg диклофенак натрий) веднъж дневно. Препоръчителната доза отговаря на максималната дневна доза и не трябва да се превишава.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Поради количеството на диклофенак Диклак таблетки не са подходящи за употреба при деца и юноши.

#### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Необходимо е повишено внимание при хора в старческа възраст по основни медицински съображения, в частност при немощни възрастни пациенти или при пациенти с ниско телесно тегло (вж. точка 4.4).

#### *Установено сърдечно-съдово заболяване или значителни рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти*

Лечението с диклофенак като цяло не се препоръчва при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или неконтролирана хипертония. При необходимост пациентите с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдов инцидент трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка и в дози  $\leq 100$  mg дневно, ако лечението продължава повече от 4 седмици (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

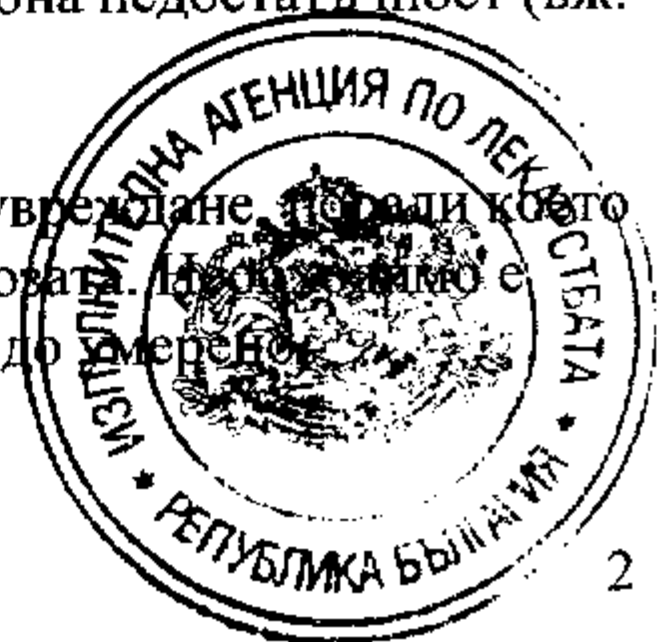
Противопоказана е употребата на диклофенак при пациенти с бъбречна недостатъчност (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.3 „Противопоказания”).

Не са провеждани проучвания специално при пациенти с бъбречно увреждане, поради което не могат да се дадат специфични препоръки относно коригирането на дозата. Необходимо е повишено внимание при прилагане на диклофенак при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

#### *Чернодробно увреждане*

Противопоказана е употребата на диклофенак при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3 „Противопоказания”).

Не са провеждани проучвания специално при пациенти с чернодробно увреждане, поради което не могат да се дадат специфични препоръки относно коригирането на дозата. Необходимо е повишено внимание при прилагане на диклофенак при пациенти с леко до умерено



чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Максималната дневна доза от 150 mg не трябва да се превишава.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност, за предпочитане преди хранене и не трябва да се делят или сдъвкват.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества;
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вж. точки 4.4 и 4.8);
- Данни от анамнезата за кървене или перфорация от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с предишна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Активна или минала рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кървене);
- Последен триместър на бременността (вж. точка 4.6);
- Чернодробна недостатъчност;
- Бъбречна недостатъчност ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ );
- Тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4);
- Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдова болест.
- Както и останалите НСПВС диклофенак е противопоказан при пациенти, при които употребата на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС може да предизвика астма, ангиоедем, уртикария или остър ринит (т.нар. НСПВС индуцирани реакции на кръстосана реактивност) (вж. точки 4.4 и 4.8);

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

Стомашно устойчивите таблетки диклофенак съдържат лактоза и затова не се препоръчват при пациенти с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

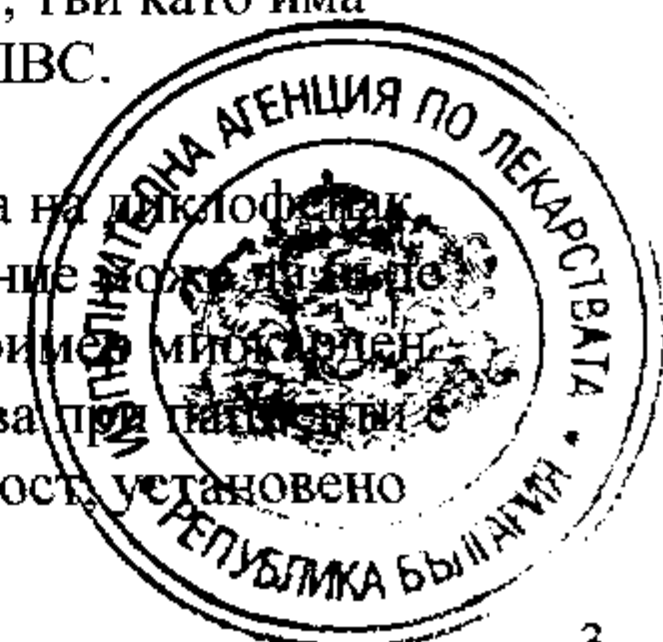
#### Съпътстваща астма

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, набъбване на назалната лигавица (напр. назални полипи), ХОББ или хронични инфекции на респираторния тракт (особено свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакциите към НСПВС като екзацербация на астмата (т.нар. непоносимост към аналгетици/аналгетична астма), оток на Квинке или уртикария са по-чести в сравнение с други пациенти. Ето защо при тези пациенти се препоръчват специални мерки (готовност за спешна помощ). Това се отнася и за пациенти, алергични и реагиращи на други вещества, с напр. кожни реакции, сърбеж или уртикария.

#### Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

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

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно) и при продължително приложение може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Като цяло лечението с диклофенак не се препоръчва при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (застойна сърдечна недостатъчност, установено



исхемично заболяване на сърцето, заболяване на периферните артерии) или неконтролирана хипертония. Пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития, напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест, трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка и в дози  $\leq$  100 mg дневно, когато лечението продължава повече от 4 седмици. Тъй като сърдечно-съдовия риск при диклофенак може да нарасне с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията, особено когато лечението продължава повече от 4 седмици.

Пациентите трябва да следят за признаци и симптоми на сериозни атеротромботични събития, като гръдна болка, задух, слабост, неясен говор, които могат да възникнат без предупредителни сигнали. Пациентите трябва да бъдат инструктирани в такива случаи незабавно да се свържат с лекар.

#### Стомашно-чревни ефекти

При всички НСПВС, включително диклофенак, е съобщавано за стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да бъдат фатални и да се появяват по всяко време в хода на лечението както със, така и без предупредителни симптоми или предхождаща анамнеза за сериозни стомашно-чревни заболявания. Най-общо последствията са по-сериозни при пациенти в старческа възраст. Ако в хода на лечение с диклофенак се съобщи за кървене или улцерация, приемът трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, е задължително строго наблюдение от лекар и специално внимание при предписване на пациенти със симптоми, указващи стомашно-чревни нарушения или с анамнеза, предполагаща стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вж. точка 4.8). Рискът от стомашно-чревно кървене се увеличава с повишаване на дозата на НСПВС и при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация. Пациентите в старческа възраст съобщават по-често за нежелани лекарствени реакции към НСПВС, особено за стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.

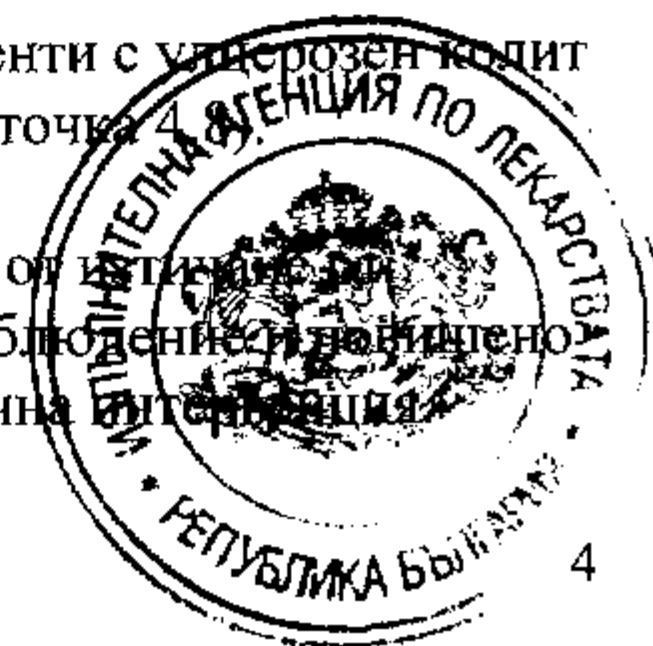
За намаляване на риска от гастроинтестинална токсичност при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация и при пациенти в старческа възраст, лечението трябва да започне и да продължи с възможно най-ниската ефективна доза.

Трябва да се има предвид възможната комбинация с протективни лекарства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) за тези пациенти, както и за пациентите, изискващи допълнителна терапия с ниски дози ацетилсалицилова киселина/Аспирин или други лекарствени продукти, които могат да повишат гастроинтестиналния риск.

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено тези в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната кухина (особено стомашно-чревно кървене). Необходимо е повишено внимание, ако пациентите приемат едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от язви или кръвоизливи, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).

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

НСПВС, включително диклофенак, може да са свързани с увеличен риск от илтиозен стомашно-чревна ананомоза. Препоръчва се внимателно медицинско наблюдение и повишено внимание при употребата на диклофенак след стомашно-чревна хирургична интервенция.





### Хепатобилиарни ефекти

Необходим е строг медицински контрол при предписване на диклофенак на пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като тяхното състояние може да се влоши.

Както при другите НСПВС, включително диклофенак, стойностите на един или повече чернодробни ензими може да се повишат. Като предпазна мярка при продължително лечение с диклофенак (напр. във формата на таблетки) се препоръчва редовно проследяване на чернодробната функция. Ако патологични чернодробни функционални тестове се влошат или персистират, ако се развият клинични симптоми на чернодробно заболяване или настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), лечението с диклофенак трябва да се преустанови. При употребата на диклофенак може да настъпи хепатит без развитие на продромални симптоми.

При пациенти с чернодробна порфирия употребата на диклофенак трябва да бъде с повишено внимание, тъй като може да отключи пристъп.

### Бъбречни ефекти

Поради съобщенията за задръжка на течности и оток, свързани с терапията с НСПВС, включително диклофенак, е необходимо повишено внимание при пациенти с нарушена сърдечна или бъбречна функции, с анамнеза за хипертония, при пациенти в старческа възраст, пациенти на съпътстващо лечение с диуретици или лекарствени продукти, които могат значително да повлияят бъбречната функция, както и при пациенти със значително намален екстрацелуларен обем поради различни причини, напр. преди или след голяма хирургична операция (вж. точка 4.3). При употребата на диклофенак в такива случаи се препоръчва проследяване на бъбречната функция като предпазна мярка. Спирането на терапията обикновено води до възстановяване на изходното състояние.

### Кожни ефекти

Тежки кожни реакции, някои от които фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС, включително диклофенак (вижте точка 4.8). Опасността от такива реакции е най-голяма в началото на лечението: появата на реакцията в повечето случаи е през първия месец от терапията. Приложението на диклофенак трябва да се преустанови още при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или какъвто и да е друг признак за свръхчувствителност.

Както при останалите НСПВС в редки случаи могат да възникнат алергични реакции, включително анафилактични/анафилactoидни реакции дори при липса на предходна експозиция на диклофенак. Реакциите на свръхчувствителност може също така да прогресират до синдром на Kounis — сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на такива реакции може да включват болка в гърдите, която възниква във връзка с алергична реакция към диклофенак.

### Хематологични ефекти

При продължително лечение с диклофенак, както и при останалите НСПВС, се препоръчва проследяване на кръвната картина.

Подобно на другите НСПВС диклофенак може временно да потисне тромбоцитната агрегация. Пациенти с дефекти в хемостазата трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

### Пациенти в старческа възраст

Необходимо е повишено внимание при хора в старческа възраст по основни медицински съображения. В частност при немощни възрастни пациенти и пациентите с нисък регли препоръчително да се прилага най-ниската терапевтична доза.

### Взаимодействие с НСПВС



Едновременната употреба на диклофенак и системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради нежелани реакции (вж. точка 4.5).

#### Маскиране на симптомите на инфекция

Поради своите фармакодинамични свойства, подобно на останалите НСПВС, диклофенак може да маскира признаците и симптомите на инфекция.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Описаните взаимодействия включват тези, наблюдавани при диклофенак таблетки и/или други лекарствени форми на диклофенак.

#### Наблюдавани взаимодействия, които трябва се имат предвид

##### Мощни инхибитори на CYP2C9

Необходимо е повишено внимание, когато диклофенак се предписва заедно с мощни инхибитори на CYP2C9 (като вориконазол). Това може да доведе до значително повишение на пиковата плазмена концентрация и на експозицията на диклофенак поради инхибиране на метаболизма му.

##### Литий

При едновременна употреба диклофенак може да увеличи плазмените концентрации на литий. Препоръчва се мониториране на серумните литиеви нива.

##### Дигоксин

При едновременна употреба диклофенак може да увеличи плазмените концентрации на дигоксин. Препоръчва се мониториране на серумните дигоксинови нива.

##### Диуретици и антихипертензивни агенти

Както и при другите НСПВС, така и при диклофенак едновременната му употреба с диуретици и антихипертензивни средства (напр. бета-блокери, ACE инхибитори) може да предизвика отслабване на антихипертензивния им ефект. Ето защо такива комбинации трябва да се използват с повишено внимание и кръвното налягане на пациентите (особено на тези в старческа възраст) трябва да се проследява редовно. Пациентите трябва да приемат достатъчно количество течности и да се мониторира редовно бъбречната им функция след началото на комбинираната терапия, както и периодично след това, особено при прием на диуретици и ACE инхибитори поради повишения риск от нефротоксичност (вж. точка 4.4).

##### Циклоспорин и такролимус

Диклофенак, подобно на другите НСПВС, може да засили нефротоксичността на циклоспорин и такролимус поради ефекта му върху бъбречните простагландини. Ето защо трябва да бъде предписван в по-ниски дози на пациенти, приемащи циклоспорин или такролимус.

##### Лекарства, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия

Съпътстващото лечение с калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да се асоциира с увеличени нива на серумния калий, което изисква често мониториране на серумните нива на калий (вж. точка 4.4).

##### Хинолонови антибактериални лекарствени продукти

Съобщавани са отделни случаи на гърчове, които вероятно се дължат на едновременната употреба на хинолони и НСПВС.

##### Очаквани взаимодействия, които трябва да се имат предвид

##### Други НСПВС и кортикостероиди



Едновременното приложение на диклофенак и други системни НСПВС или кортикостероиди може да повиши честотата на гастроинтестиналните нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

#### Антикоагуланти и антитромбоцитни средства

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

#### Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)

Едновременното прилагане на системни НСПВС, включително диклофенак, и SSRI може да повиши риска от стомашно-чревни кръвоизливи (вж. точка 4.4).

#### Антидиабетни лекарствени продукти

Клинични проучвания показват, че диклофенак може да бъде прилаган едновременно с перорални антидиабетни продукти без да се повлиява техния терапевтичен ефект. Въпреки това има отделни съобщения както за хипогликемичен, така и за хипергликемичен ефект, налагащ промени в дозировката на антидиабетния продукт по време на терапията с диклофенак. Ето защо при едновременно приложение като предпазна мярка се препоръчва мониториране на кръвните нива на глюкозата.

Съобщава се и за изолирани случаи на метаболитна ацидоза при едновременен прием на диклофенак с метформин, особено при пациенти с предхождащо бъбречно нарушение.

#### Метотрексат

Диклофенак може да инхибира тубулния бъбречен клирънс на метотрексат като по този начин се повишават нивата на метотрексат. Препоръчва се повишено внимание при приложението на НСПВС, включително диклофенак, в интервал по-малък от 24 часа преди или след приложение на метотрексат, тъй като това може да доведе до повишена концентрация на метотрексат в кръвта и повишаване на токсичните му ефекти.

#### Фенитоин

Когато фенитоин се използва едновременно с диклофенак, се препоръчва проследяване на плазмените нива на фенитоин поради очакваната повишена експозиция на фенитоин.

#### Колестипол и холестирамин

Тези лекарства могат да предизвикат забавяне или намаление на абсорбцията на диклофенак. Затова се препоръчва приемът на диклофенак да става поне един час преди или 4 до 6 часа след прием на колестипол/холестирамин.

#### Индуктори на CYP2C9

Препоръчва се повишено внимание когато диклофенак е предписан едновременно с индуктори на CYP2C9 (като рифампицин), тъй като може да доведе до значително намаляване на плазмената концентрация и експозицията на диклофенак.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Няма данни, които да предполагат някакви препоръки при жени с детероден потенциал.

#### Бременност

Обобщение на риска

Има недостатъчно данни за употребата на диклофенак при бременни жени.



Някои данни от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез (като НСПВС) в ранна бременност. Въпреки това, общите данни не са убедителни. Доказано е, че диклофенак преминава плацентарната бариера при хора. Употребата на НСПВС, включително диклофенак, може да причини инхибиране на маточните контракции, преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса и нарушение на бъбречната функция на фетуса, водещо до олигохидрамнион.

Поради рисковете, диклофенак не трябва да се използва през първите два триместъра на бременността, освен ако очакваните ползи за майката надвишават рисковете за плода.

В допълнение, диклофенак не трябва да се използва по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3 Противопоказания).

При проучвания върху репродуктивността при животни не са наблюдавани доказателства за тератогенност при мишки, плъхове или зайци, на които е даван диклофенак ежедневно по време на периода на органогенеза в дози съответно до приблизително 0,41, 0,41 и 0,81 пъти максималната препоръчителна доза на диклофенак (maximum recommended human dose, MRHD), въпреки наличието на токсичност за майката и плода (вж. точка 5.3).

### **Клинични съображения**

#### **Нежелани лекарствени реакции при фетуса**

##### ***Преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса***

Както и при други НСПВС, употребата на диклофенак по време на третия триместър от бременността е противопоказана поради възможността за преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса (вж. точка 4.3 „Противопоказания“).

##### **Олигохидрамнион/Нарушена бъбречна функция на фетуса**

Риск от нарушение на бъбречната функция на фетуса с последващ олигохидрамнион е наблюдаван при употреба на НСПВС (вкл. диклофенак) от 20-та седмица на бременността нататък.

Ако е необходим прием на НСПВС от 20-та гестационна седмица до края на втория триместър, ограничете употребата до възможно най-ниската ефективна доза и възможно най-кратката продължителност (вижте точка 4 „Дозировка и начин на приложение“). Ако лечението с диклофенак продължи повече от 48 часа, помислете за проследяване с ултразвук за олигохидрамнион. Ако се установи олигохидрамнион, преустановете приема на диклофенак и проследявайте според клиничната практика.

### **Раждане**

Няма проучвания за ефектите на диклофенак по време на раждане. Както при други НСПВС, употребата на диклофенак по време на третия триместър на бременността е противопоказана поради възможността от инхибиране на маточните контракции (вж. точка 4.3 „Противопоказания“). При проучвания върху животни, НСПВС, включително диклофенак, инхибират простагландиновия синтез, причиняват забавено раждане и увеличават честотата на мъртво раждане.

### **Данни**

#### **Данни при хора**

##### ***Преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса***

Публикуваната литература съобщава, че употребата на НСПВС през третия триместър на бременността може да причини преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса.

##### ***Олигохидрамнион/Нарушена бъбречна функция на фетуса***





Публикуваните проучвания и постмаркетингови доклади описват употребата на НСПВС от майката около 20-та гестационна седмица или по-късно по време на бременност, свързана с нарушение на бъбречната функция на фетуса, водещо до олигохидрамнион. Тези нежелани резултати се наблюдават средно след дни до седмици на лечение, въпреки че рядко се съобщава за олигохидрамнион и 48 часа след започване на НСПВС. В много случаи, но не във всички, намаляването на амниотичната течност е временно и обратимо след преустановяване на лечението.

#### Кърмене

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

#### Данни при хора

Диклофенак е бил открит в ниска концентрация (100 ng/ml) в кърмата на една майка, лекувана перорално със 150 mg/ден диклофенак сол. Очакваното количество, приемано от кърмачето с кърмата е еквивалентно на 0,03 mg/kg/дневно.

#### Фертилитет

##### Фертилитет при жени

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

##### Фертилитет при мъже

Няма данни при хора за ефекта на диклофенак върху мъжкия фертилитет.

Диклофенак, приложен в доза в доза 4 mg/kg/ден на мъжки и женски плъхове (приблизително 0,16 пъти MRHD въз основа на сравнение на телесната повърхност (body surface area (BSA)), не повлиява фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания и/или спонтанни доклади или литературни източници (Таблица 1) са изброени по системо-органи класове според MedDRA. Във всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред според тяхната тежест. В допълнение категорията на честотата, съответстваща на всяка нежелана реакция се основава на следната класификация (CIOMS III):

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Редки:  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Много редки:  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Посочените по-долу нежелани реакции включват такива, съобщавани както при краткотрайно, така и при продължително лечение с диклофенак в различни лекарствени форми.

Таблица 1 – Нежелани лекарствени реакции

<b>Нарушения на кръвната и лимфната система</b>	
---	--



Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Свърхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (включително хипотония и шок)
Много редки	Ангиедем (включително оток на лицето)
<b>Психични нарушения</b>	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие, замаяност
Редки	Сънливост
Много редки	Парестезия, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, дисгеузия, мозъчно-съдов инцидент
<b>Нарушения на очите</b>	
Много редки	Зрително нарушение, замъглено зрение, диплопия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести	Вертиго
Много редки	Тинитус, нарушение на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести*	Миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, палпитации, болка в гърдите
С неизвестна честота	Синдром на Кунис
<b>Съдови нарушения</b>	
Много редки	Хипертония, васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки	Астма (включително диспнея)
Много редки	Пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, флатуленция, намален апетит
Редки	Гастрит, кървене от стомашно-чревния тракт, хематемеза, кървава диария, мелена, стомашна или чревна язва (със или без кървене, стомашно-чревна стеноза или перфорация, което може да доведе до перитонит)
Много редки	Колит (включително хеморагичен колит, исхемичен колит и екзацербация на улцерозен колит или болест на Крон), запек, стоматит (включително улцерозен стоматит), глосит, нарушения на хранопровода, диафрагмално чревно заболяване, панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Повишени трансаминази
Редки	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения
Много редки	Фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив
Редки	Уртикария



Много редки	Булозен дерматит, екзема, еритема, мултиформена еритема, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, алоpecia, реакции на фоточувствителност, пурпура, пурпура на Henoch-Schonlein, сърбеж
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много редки	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефротичен синдром, тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Редки	Оток

\* Информацията за честотата отразява данни от продължително лечение с висока доза (150 mg дневно).

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Атеротромботични инциденти

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

##### Зрителни ефекти

Зрителни нарушения, като зрително увреждане, замъглено зрение или диплопия, изглежда, че са ефекти от страна на НСПВС и обикновено са обратими при преустановяване на лечението. Вероятният механизъм за зрителните нарушения е инхибирането на простагландиновия синтез и други подобни съединения, които променят регулирането на кръвния поток на ретината, което води до потенциални промени в зрението. Ако такива симптоми се появят по време на лечението с диклофенак, може да се помисли за офталмологичен преглед, за да се изключат други причини.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

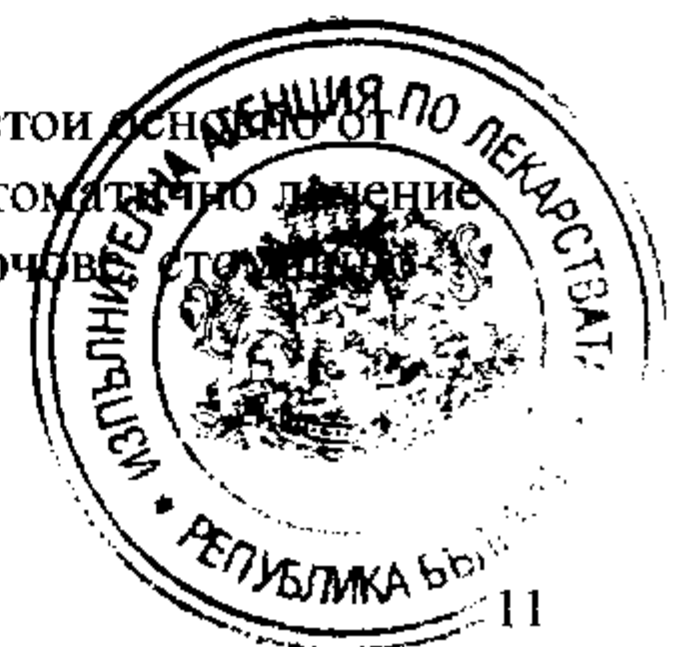
## 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Предозирането на диклофенак няма типична клинична картина. То може да причини симптоми като повръщане, гастроинтестинални кръвоизливи, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случай на значително отравяне са възможни остра бъбречна недостатъчност и чернодробно нарушение.

##### Терапевтични мерки

Лечението на остро отравяне с НСПВС, включително диклофенак, се състои основно от поддържащи мерки и симптоматично лечение. Поддържащи мерки и симптоматично лечение се прилагат при усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и дихателна депресия.



Специални мерки, като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия, вероятно не помагат при елиминиране на НСПВС, включително диклофенак, поради високата им степен на свързване с плазмените протеини и екстензивния метаболизъм.

След поглъщане на потенциално токсична свръхдоза може да се приложи активен въглен и стомашно изпразване (напр. чрез повръщане, стомашен лаваж) след поглъщане на потенциално животозастрашаваща доза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: M01AB05

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни и противоревматични средства, производни на оцетната киселина и свързани вещества

#### Механизъм на действие

Диклак съдържа диклофенак натрий, нестероидно вещество с изяви противоревматични, противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. Инхибирането на простагландиновия синтез, доказан експериментално, се счита за основа на механизма му на действие. Простагландините играят важна роля в причината за възпалението, болката и повишената температура.

Диклофенак натрий не потиска *in vitro* синтеза на протеогликан в хрущяла при концентрации, еквивалентни на концентрациите, достигани при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

При ревматични заболявания противовъзпалителните и аналгетични свойства на диклофенак водят до клиничен ефект, който се характеризира със значително облекчаване на симптомите като болка при покой, при движение, сутрешна скованост и подуване на ставите, както и до функционално подобрение.

При посттравматични и постоперативни възпалителни състояния диклофенак бързо облекчава както спонтанната болка, така и болката при движение и намалява подуването и отока на раната.

При клинични проучвания е установено, че диклофенак притежава изявен аналгетичен ефект при умерена и тежка болка от неревматичен произход. Клиничните проучвания показват също, че диклофенак може да облекчи болката и да намали кръвотечението при първична дисменорея.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Диклофенак се резорбира напълно от обичайните стомашно-устойчиви таблетки при преминаването през стомаха. След перорално приложение на 50 mg диклофенак средните плазмени концентрации от 1,5 µg/ml (5 micromol/l) се достигат около 2 часа след поглъщане на таблетката. Резорбираното количество е в линейна зависимост от дозата.

Пасажът на таблетката през стомаха е по-бавен при прием по време на или след хранене отколкото преди хранене, но количеството на резорбирания диклофенак остава непроменено.

Площта под кривата концентрация-време (AUC) след перорално или ректално приложение е около два пъти по-малка в сравнение с еквивалентна парентерална доза, защото около половината от активното вещество, прието перорално или ректално, се метаболизира при първото преминаване през черния дроб ("first pass" effect).





Фармакокинетичното поведение не се променя при многократно приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчителните дозови интервали.

#### Разпределение

99,7% от диклофенак се свързва с плазмените протеини, основно с албумин (99,4%). Привидният обем на разпределение се изчислява на 0,12 до 0,17 l/kg.

Диклофенак прониква в синовиалната течност, където максимални концентрации се измерват 2-4 часа след достигане на максимални плазмени концентрации. Елиминационният полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на максимални плазмени нива, концентрациите на активното вещество са по-високи в синовиалната течност отколкото в плазмата и остават по-високи за период от 12 часа.

#### Биотрансформация

Диклофенак се метаболизира отчасти чрез глюкурониране на интактната молекула, но основно чрез еднократно и многократно хидроксилиране и метоксилиране, водещи до няколко фенолови метаболита (3'-хидрокси-, 4'-хидрокси-, 5-хидрокси-, 4',5-дихидрокси- и 3'-хидрокси-4'-метоксидиклофенак), повечето от които се превръщат в глюкуронови конюгати. Два от тези фенолови метаболити са биологично активни, но в много по-малка степен от диклофенак.

#### Елиминиране

Тоталният системен клирънс на диклофенак от плазмата е  $263 \pm 56$  ml/min (средна стойност  $\pm$  SD). Крайният полуживот в плазмата е 1-2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни, също имат къс плазмен полуживот от 1-3 часа. Един метаболит, 3'-хидрокси-4'-метоксидиклофенак, има много по-дълъг плазмен полуживот, но той е практически неактивен.

Около 60% от приложената доза се екскретират в урината като глюкуронидни конюгати на интактната молекула и като метаболити, повечето от които са също под формата на глюкурониди. По-малко от 1% се екскретират като непроменено вещество. Останалата част от дозата се елиминира като метаболити чрез жлъчката във фецеса.

#### Особености на пациентите

Няма съществени възрастови разлики в резорбцията, метаболизма или елиминирането. При пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност, от кинетиката на единична доза не може да се направи извод за кумулиране на непромененото вещество при обичайна терапевтична схема. При креатининов клирънс по-малък от 10 ml/min, изчислените равновесни плазмени нива на хидроксиметаболитите са около 4 пъти по-високи от нормата. Въпреки това накрая метаболитите се елиминират през жлъчката.

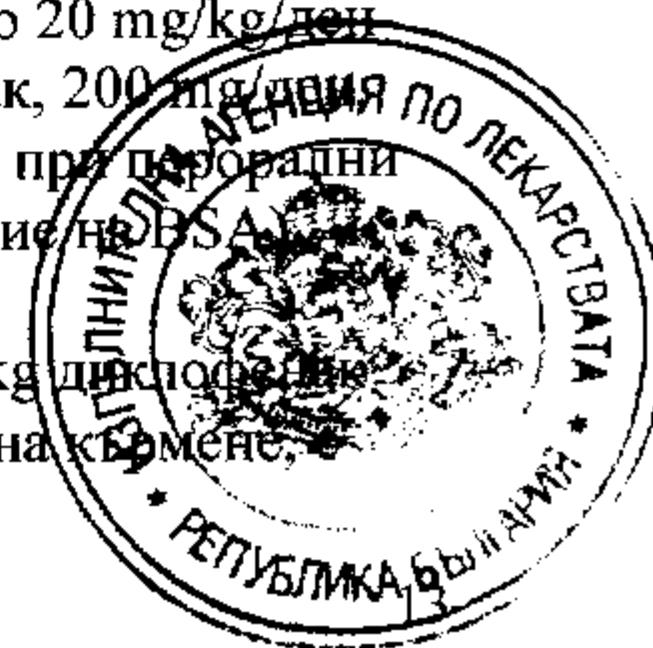
При пациенти с хроничен хепатит или компенсирана цироза, кинетиката и метаболизма на диклофенак са същите както при пациентите без чернодробно заболяване.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни от проучвания на токсичност при еднократно и многократно приложение, както и проучвания на генотоксичност, мутагенност и канцерогенност не показват опасност за хората при използване на препоръчителна терапевтична доза.

Проучвания върху репродуктивността и развитието при животни показват, че приложението на диклофенак по време на органогенезата не води до тератогенност въпреки индуцирането на токсичност за майката и фетална токсичност при мишки при перорални дози до 20 mg/kg/ден (0,41 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) на диклофенак, 200 mg/ден въз основа на сравнение на телесната повърхност (BSA) и при плъхове и зайци при перорални дози до 10 mg/kg/ден (съответно 0,41 и 0,81 пъти MRHD въз основа на сравнение на BSA).

В проучване, при което бременни плъхове са приемали перорално 2 или 4 mg/kg диклофенак (0,08 и 0,16 пъти MRHD въз основа на BSA) от гестационния ден 15 до ден 21 на кърмене,



отбелязана значима смъртност при майките (причинена от стомашно - чревна язва и перитонит). Тези токсични за майката дози са свързани с дистокия, продължителна бременност, вътрематочно забавяне на растежа и намалена преживяемост на плода.

Прилагането на НСПВС (включително диклофенак) инхибира овулацията при зайци, имплантацията и образуването на плацентата при плъхове и води до преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Калциев хидрогенфосфат дихидрат, натриев нишестен гликолат (тип А), микрокристална целулоза, хипромелоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, колоиден силициев диоксид, оцветител железен оксид (Е 172).

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Оригинална опаковка, съдържаща 10, 20, 50 и 100 таблетки с изменено освобождаване (двуслойни).

Диклак 75 ID: първична опаковка: PP/Al или PVC/PVDC/Al блистери.

Диклак 150 ID: първична опаковка: PP/Al блистери.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen, Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Диклак 75 ID - 20010519  
Диклак 150 ID - 20010520

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



Дата на първо разрешаване: 05.06.2001  
Дата на последно подновяване: 18.07.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2022

