

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naklofen Duo, 75 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*) (25 mg w postaci peletek dojelitowych i 50 mg w postaci peletek dojelitowych o przedłużonym uwalnianiu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 88,32 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu są koloru biało-niebieskiego, wypełnione peletkami w odcieniu od białego do kremowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci chorób reumatycznych: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatyzmu pozastawowego (między innymi zapalenia ścięgien, więzadeł, kaletek maziowych, tkanek miękkich okołostawowych);
- bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi np.: po zabiegach chirurgicznych lub ortopedycznych;
- stanów bólowych w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć, stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Leczenie może obejmować podawanie tylko jednej postaci leku lub kombinacji, przy uwzględnieniu całkowitej dawki dobowej wynoszącej 150 mg diklofenaku.

Dorośli	Dawka dobowa	
	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca

kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu (75 mg)	2 x 1 kapsułka	1 kapsułka
--	----------------	------------

W przypadku poważnego nasilenia dolegliwości (szczególnie w godzinach porannych) pacjent może, przez krótki okres czasu, przyjmować całą dawkę dobową produktu leczniczego Naklofen Duo (2 kapsułki) jednorazowo.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Naklofen Duo u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem, podczas lub bezpośrednio po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na diklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja.
- Podawane w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, związane z wcześniejszym leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).
- Czynna lub podawana w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwotok (wystąpienie dwóch lub więcej odrębnych przypadków potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).
- Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.
- Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), nie należy stosować diklofenaku u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego nieżytu nosa (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Należy unikać jednoczesnego stosowania diklofenaku z NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak dowodów dotyczących korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego oraz potencjalnego nasilenia działań niepożądanych.

Wskazane jest zachowanie ostrożności u osób w podeszłym wieku. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz osób z małą masą ciała zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), także po podaniu diklofenaku, rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, nawet wtedy, gdy ten produkt leczniczy nie był wcześniej stosowany. Tak, jak w przypadku innych NLPZ, rzadko mogą również występować reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne), po podaniu diklofenaku u osób, które wcześniej nie przyjmowały tego produktu leczniczego. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy

takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

Podobnie jak inne NLPZ, diklofenak może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia, co wynika z jego właściwości farmakodynamicznych.

Wpływ na przewód pokarmowy

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, zgłaszane w przypadku wszystkich NLPZ, w tym diklofenaku, mogą wystąpić w każdym okresie leczenia, z objawami poprzedzającymi lub bez, i niezależnie od ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. Powikłania te są bardziej niebezpieczne u osób w podeszłym wieku. Należy przerwać stosowanie diklofenaku w przypadku, gdy u pacjenta pojawi się krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.

Tak jak w przypadku innych NLPZ, w tym diklofenaku, u pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia żołądka i jelit lub z wywiadem sugerującym chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia lub perforację, niezbędny jest ścisły nadzór lekarski. Produkt leczniczy Naklofen Duo należy szczególnie ostrożnie zalecać tym pacjentom (patrz punkt 4.8). Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest większe w przypadku zwiększania dawek NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją. U osób w podeszłym wieku, zwiększona jest częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia i perforacji, które mogą być śmiertelne.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego na układ pokarmowy u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją, oraz u pacjentów w podeszłym wieku należy rozpoczynać i kontynuować leczenie z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek.

U tych pacjentów, jak również u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie leków zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego (aspiryna) lub innych leków mogących zwiększyć ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem).

Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni informować lekarza o jakichkolwiek nietypowych objawach brzusznych (szczególnie o krwawieniach z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą powodować zwiększenie ryzyka powstania owrzodzenia lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwpłytkowe, lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub z chorobą Crohna powinni być pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na możliwość pogorszenia stanu ogólnego (patrz punkt 4.8).

Wpływ na czynność wątroby

Ścisły nadzór medyczny jest konieczny w przypadku stosowania diklofenaku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na możliwość pogorszenia stanu ogólnego.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem należy regularnie kontrolować czynności wątroby. Należy przerwać stosowanie diklofenaku, jeśli utrzymują się nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub ulegają pogorszeniu oraz gdy wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zaburzenia czynności wątroby oraz inne objawy (np.: eozynofilia, wysypka). Zapalenie wątroby, spowodowane stosowaniem diklofenaku, może nie być poprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność stosując diklofenak u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może wywołać atak choroby.

Wpływ na czynność nerek

W związku z leczeniem NLPZ, w tym diklofenakiem, odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i powstawania obrzęków, dlatego szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością serca lub nerek, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub leki znacząco wpływające na czynność nerek oraz pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np.: w fazie około- lub pooperacyjnej po dużych zabiegach chirurgicznych (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach, podczas stosowania diklofenaku, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia diklofenakiem zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie.

Wpływ na skórę

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka były bardzo rzadko zgłaszane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji występuje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Stosowanie produktu leczniczego Naklofen Duo należy natychmiast przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów takich jak wysypka skórna, uszkodzenie błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

Wpływ na układ krążenia

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną zastoinową niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymywanie płynów i występowanie obrzęków.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) przez długi okres czasu może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar).

Diklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwale. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie.

Pacjenci powinni zachować czujność, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich zdarzeń zakrzepowo-tętnicznych (np. ból w klatce piersiowej, duszność, osłabienie, zaburzenia mowy), które mogą pojawić się bez ostrzeżeń. W takim przypadku należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem.

Wpływ na wskaźniki hematologiczne

W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem, podobnie jak w przypadku stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), zaleca się badanie kontrolne krwi (morfologia z rozmazem).

Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może przemijająco hamować agregację płytek krwi. Należy dokładnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami hemostazy.

Astma w wywiadzie

U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym nieżytem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa, (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego (szczególnie, gdy mają objawy podobne do objawów alergicznego nieżyty nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (tzw. Nietolerancja leków przeciwbólowych/ astma analgetyczna), obrzęk Quinckego lub pokrzywka. W

związku z tym u tych pacjentów zaleca się szczególną ostrożność (należy umożliwić szybki dostęp do pomocy lekarskiej). Szczególne środki ostrożności należy również zachować u pacjentów z alergią na inne substancje, np. z odczynami skórnymi, świądem lub pokrzywką.

Naklofen Duo zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Opisane interakcje uwzględniają również te zaobserwowane po zastosowaniu diklofenaku w innych postaciach farmaceutycznych.

Lit: diklofenak podawany jednocześnie z preparatami zawierającymi lit może zwiększać jego stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Digoksyna: diklofenak podawany jednocześnie z preparatami zawierającymi digoksynę może zwiększać jej stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny.

Leki moczopędne i leki zmniejszające ciśnienie krwi: Podobnie jak w przypadku innych NLPZ jednoczesne stosowanie diklofenaku z lekami moczopędnymi lub lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze krwi (np. leki blokujące receptory β -adrenergiczne, inhibitory ACE) może spowodować zmniejszenie ich działania przeciwnadciśnieniowego. Z tego względu należy ostrożnie stosować diklofenak jednocześnie z tymi lekami i okresowo kontrolować ciśnienie krwi, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Z powodu zwiększonego ryzyka działania nefrotoksycznego, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek, po rozpoczęciu leczenia oraz podczas leczenia skojarzonego, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Podczas jednoczesnego stosowania leków oszczędzających potas należy często kontrolować stężenie potasu w surowicy, ponieważ może dojść do jego wzrostu (patrz punkt 4.4).

Leki o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię: Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, cyklosporyny, takrolimusu lub trimetoprymu może być związane ze zwiększeniem stężeniem potasu w surowicy. Z tego powodu należy często kontrolować stężenie potasu we krwi.

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kortykosteroidy: Jednoczesne podawanie diklofenaku i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kortykosteroidów może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplątkowe: Należy zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Wprawdzie badania kliniczne nie świadczą o tym, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs): Jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może zwiększyć ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe: Badania kliniczne wykazały, że diklofenak można podawać jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednakże wystąpiły pojedyncze przypadki zarówno działania hipoglikemizującego jak i hiperglikemizującego, które spowodowały konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych w trakcie leczenia

diklofenakiem. Z tego powodu monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne podczas jednoczesnej terapii.

Probenecyd: Leki zawierające probenecyd mogą opóźnić eliminację diklofenaku z organizmu.

Metotreksat: Diklofenak może hamować klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając przez to stężenie metotreksatu we krwi. Zaleca się ostrożność podczas stosowania NLPZ, w tym diklofenaku, w czasie krótszym niż 24 godziny, przed lub po leczeniu metotreksatem, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i może wystąpić zwiększenie działania toksycznego tej substancji.

Cyklosporyna i takrolimus: Diklofenak, jak i inne NLPZ, może zwiększyć nefrotoksyczność cyklosporyny ze względu na wpływ na prostaglandyny nerkowe. W związku z tym diklofenak powinien być podawany w dawkach mniejszych niż u pacjentów nie otrzymujących cyklosporyny i takrolimusa.

Chinolony przeciwbakteryjne: Odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia drgawek, które mogły być spowodowane jednoczesnym stosowaniem chinolonów i NLPZ.

Fenytoina: Podczas stosowania fenytoiny jednocześnie z diklofenakiem, należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu, ze względu na spodziewany wzrost ekspozycji na fenytoinę.

Kolestyrol i cholestyramina: Substancje te mogą spowodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. W związku z tym, zalecane jest stosowanie diklofenaku przynajmniej jedną godzinę przed lub od 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestypolu/cholestyraminy.

Silne inhibitory CYP2C9: Należy zachować ostrożność podczas przepisywania diklofenaku wraz z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak worykonazol), ponieważ w wyniku zahamowania metabolizmu diklofenaku, jego stężenie w osoczu oraz ekspozycja na lek może znacznie wzrosnąć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują zwiększone ryzyko wystąpienia poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Wartość bezwzględnego ryzyka wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosła z mniej niż 1% do ok. 1,5%.

Wartość ta może wzrosnąć wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem okresu leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwiększyło liczbę strat po- i przedimplantacyjnych oraz śmiertelność zarodka i płodu.

Dodatkowo, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy. Od 20. tygodnia ciąży stosowanie diklofenaku może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać diklofenaku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli diklofenak jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na diklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu należy zaprzestać stosowania diklofenaku.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej).

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania przeciwagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Tak jak inne NLPZ diklofenak przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Z tego względu, diklofenaku nie należy podawać kobietom karmiącym piersią w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Stosowanie diklofenaku może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania diklofenaku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których występują zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, senność lub inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego podczas stosowania diklofenaku nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogące pojawić się podczas leczenia diklofenakiem zostały sklasyfikowane według częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione poniżej działania niepożądane obejmują działania niepożądane zgłaszane podczas krótkotrwałego lub długotrwałego leczenia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs)
Bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy), świąd i pokrzywka

Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	dezorientacja, depresja, bezsenność, zmęczenie, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	bóle głowy, zawroty głowy
Rzadko	senność, zmęczenie
Bardzo rzadko	parestezja, zaburzenia pamięci, drgawki, niepokój, drżenie, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu
Częstość nieznana	splątanie, omamy, złe samopoczucie
Zaburzenia oka	
Bardzo rzadko	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Bardzo rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	
Rzadko	zatrzymanie płynów i obrzęk
Bardzo rzadko	kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Częstość nieznana:	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	astma (w tym duszność)
Bardzo rzadko	zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, jadłowstręt
Rzadko	zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, smoliste stolce, krwotoczna biegunka, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez i perforacją)
Bardzo rzadko	zapalenie jelita grubego (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przełyku, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń w jelitach,
Częstość nieznana	zapalenie trzustki Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Rzadko	żółtaczką, bezobjawowe zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, zastój żółci
Bardzo rzadko	piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Rzadko	Pokrzywka
Bardzo rzadko	wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, plamica, plamica alergiczna, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	obrzęk

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg/dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkty 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

W razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych należy odstawić produkt leczniczy Naklofen Duo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie ma specyficznych objawów klinicznych, wynikających z przedawkowania diklofenaku. Przedawkowanie może wywołać takie objawy jak wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunkę, zawroty głowy, szumy uszne lub drgawki. W przypadku znacznego zatrucia może nastąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Leczenie przedawkowania

Leczenie ostrego zatrucia NLPZ, w tym diklofenakiem, zasadniczo obejmuje stosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań jak znaczne niedociśnienie, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia oddychania.

Wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi prawdopodobnie nie przyspieszają eliminowania NLPZ, w tym diklofenaku, ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm.

Po przyjęciu potencjalnie toksycznej dawki należy rozważyć podanie węgla aktywowanego i opróżnienie żołądka (np. spowodowanie wymiotów, płukanie żołądka).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego; Kod ATC: M01AB05.

Działanie farmakodynamiczne

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o właściwościach przeciwbólowych, przeciwzapalnych oraz przeciwgorączkowych. Diklofenak blokuje syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy. Podczas stosowania diklofenaku stwierdzono zmniejszone stężenie prostaglandyn w moczu, błonie śluzowej żołądka i płynie maziowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym diklofenak ulega szybkiemu wchłonięciu. Stopień wchłaniania diklofenaku przekracza 90%, jednak jego biodostępność wynosi około 60%, co spowodowane jest efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Po podaniu doustnym diklofenak osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu około 4 godzin.

Diklofenak jest wchłaniany w dwunastnicy i jelicie cienkim, zatem spożycie pokarmu zmniejsza współczynnik absorpcji, co sprawia, że maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy pojawia się później i ma mniejsze wartości. Pomimo, że spożycie pokarmu zmniejsza współczynnik absorpcji, nie redukuje jej zakresu. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego spożycie pokarmu nie wpływa na stężenie diklofenaku w surowicy krwi.

Dystrybucja

Diklofenak wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminami.

Diklofenak przedostaje się łatwo do płynu maziowego, w którym osiąga 60 do 70% stężenia w surowicy krwi. Po upływie trzech do sześciu godzin od podania produktu leczniczego stężenie substancji czynnej oraz metabolitów w płynie maziowym osiąga wartości większe od tych w surowicy krwi. Diklofenak jest wydalany z płynu maziowego wolniej niż z surowicy krwi.

Metabolizm

Okres półtrwania w fazie eliminacji diklofenaku wynosi od 1 do 2 godzin. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby pozostaje niezmienny.

Eliminacja

Diklofenak jest niemal w całości metabolizowany w wątrobie, głównie na drodze hydroksylacji i metoksylacji. Około 70% diklofenaku wydalane jest w moczu w postaci farmakologicznie nieaktywnych metabolitów. Jedynie 1% leku ulega wydalaniu w formie niezmiennionej. Pozostałe metabolity wydalane są z żółcią i kałem.

Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie diklofenaku nie różnią się znacząco u pacjentów w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące ostrej toksyczności, prowadzone u różnych gatunków zwierząt, nie wykazały szczególnej wrażliwości. W zależności od sposobu podawania oraz płci zwierząt, stwierdzono następujące wartości LD₅₀: od 116 do 470 mg diklofenaku/kg mc. u myszy, od 80 do 196 mg diklofenaku/kg mc. u szczurów, około 100 mg diklofenaku/kg mc. u królików oraz 50 mg diklofenaku/kg m.c. u psów. Wartość LD₅₀ u małp wynosiła 3200 mg diklofenaku/kg mc. Badania nad przewlekłą toksycznością przeprowadzono u szczurów i psów. Po zastosowaniu stężeń toksycznych, tj. dawek przekraczających 0,5 lub 2,0 mg/kg mc. (w zależności od gatunku zwierząt), obserwowano owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz zmiany w ilości erytrocytów i leukocytów. Długoterminowe badania dotyczące działania rakotwórczego u myszy i szczurów (do 2 mg diklofenaku/kg mc./dobę) nie wykazały znaczącego wzrostu częstości występowania nowotworów. Ponadto nie stwierdzono właściwości mutagennych produktu leczniczego.

Embriotoksyczność i teratogenność diklofenaku badano u szczurów, myszy i królików. Śmierć płodu i wolniejszy rozwój obserwowano jedynie w przypadku podawania matkom dawek toksycznych substancji czynnej. Nie stwierdzono zmian. Czas trwania ciąży i porodu uległ wydłużeniu. Nie stwierdzono wpływu diklofenaku na płodność.

Badania dotyczące ostrej toksyczności u zwierząt laboratoryjnych wykazały, że diklofenak sodowego jest substancją aktywną o względnie wysokiej toksyczności po podaniu doustnym, dootrzewnowym, dożylnym lub podskórnym. Wartości LD₅₀ kształtowały się poniżej 500 mg/kg mc.: od 116 do 530 mg/kg mc. u myszy, od 52 do 240 mg/kg mc. u szczurów, od 100 do 157 mg/kg m.c. u królików oraz od 42 do 59 mg/kg mc. u psów. Wyniki badań wskazują, że szczury i psy są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie diklofenaku niż inne gatunki.

W badaniach dotyczących przewlekłej toksyczności, doustne podawanie diklofenaku sodowego szczurom w dawkach do 16 mg/kg mc./dobę powodowało uszkodzenie przewodu pokarmowego i wątroby. Jednakże u małp uszkodzenie przewodu pokarmowego obserwowano jedynie przy zastosowaniu maksymalnej dawki, tj. 75 mg/kg mc./dobę, podawanej przez okres 6 miesięcy. Różnice dotyczące toksyczności prawdopodobnie wynikają z różnic w metabolizmie substancji czynnej u różnych gatunków zwierząt. Należy zwrócić uwagę na fakt, że metabolizm diklofenaku u małp jest podobny do metabolizmu u ludzi.

Badania dotyczące rozrodu pokazały, że diklofenak sodowy nie wykazał działania teratogennego u myszy, szczurów i królików. Natomiast stwierdzono toksyczny wpływ na matkę i płód przy stosowaniu dawek sięgających 20 mg/kg mc./dobę. Hamowanie syntezy prostaglandyn po podaniu diklofenaku sodowego może wydłużać czas ciąży.

Nie wykazano mutagennego oraz rakotwórczego działania diklofenaku.

Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazały, że substancja czynna może powodować fototoksyczność. Badania pozakliniczne pokazały wpływ produktu leczniczego jedynie w dawkach uznawanych za przekraczające maksymalną dawkę dla ludzi, pokazując niewielki związek z zastosowaniem klinicznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Peletki dojelitowe
Sacharoza, ziarenka

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Magnezu węglan ciężki
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%
Trietylu cytrynian
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Karmeloza sodowa
Makrogol 6000
Sodu wodorotlenek

Peletki dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu

Sacharoza, ziarenka
Hydroksypropyloceluloza
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ A oraz B)
Trietylu cytrynian
Talk

Wieczko kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Żelatyna

Korpus kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC/PE/PVC lub (OPA/Al/PVC - Aluminium): w tekturowym pudełku

Opakowania: 20 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4877

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 kwietnia 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO