

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Naklofen duo 75 mg kapsula, tvrda

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg diklofenak natrija (25 mg u obliku gastrorezistentnih peleta, 50 mg u obliku peleta s produženim oslobađanjem).

Pomoćna supstanca:

- saharoza: 88,32 mg/kapsulu

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tijelo kapsule je bijele, a kapa plave boje. Kapsule su punjene peletama bijele do krem boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje boli i upale

- akutni artritis (uključujući napade gihta)
- hronični artritis, osobito kod reumatoidnog artritisa (hronični poliartritis)
- ankilozantni spondilitis (Behterevljeva bolest) i druge upalne reumatske bolesti kralježnice
- iritativna stanja kod osteoartritisa i spondiloartritisa
- upalne reumatske bolesti mekih tkiva
- bolna posttraumatska oteklina ili upala

Zbog produženog oslobađanja aktivne supstance iz Naklofena duo, ovaj lijek se ne koristi za početno liječenje stanja gdje se zahtijeva brzi početak djelovanja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje diklofenaka ovisi o težini stanja. Preporučeni raspon doze za odrasle iznosi između 50 i 150 mg diklofenak natrija dnevno.

Odrasli	Dnevno doziranje	
	početna terapija	terapija održavanja
kapsule (75 mg)	2 x 1 kapsula	1 kapsula

Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 150 mg dodavanjem 50 mg aktivne supstance u drugačijem obliku doziranja.

##### Način upotrebe

Naklofen duo treba uzeti bez žvakanja i s puno tekućine. Preporučuje se da bolesnici s osjetljivim želucem uzmu Naklofen duo uz jelo.

Ljekar koji provodi liječenje odredit će trajanje liječenja.

Kod reumatskih bolesti može biti potrebna primjena Naklofena duo kroz duži period.

Mogućnost nuspojava može se smanjiti primjenom najniže djelotvorne doze za najkraće moguće trajanje liječenja za kontrolu (olakšavanje) simptoma (pogledajte poglavlje 4.4).

#### Posebne skupine bolesnika

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2023.**

### Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze. Zbog profila mogućih nuspojava, preporučuje se brižni nadzor starijih bolesnika.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno smanjivanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (za bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom pogledajte poglavlje 4.3).

### Oštećenje jetrene funkcije (pogledajte poglavlje 4.3)

Nije potrebno smanjivanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (za bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom pogledajte poglavlje 4.3).

### Djeca i adolescenti

Naklofen duo nije prikladan za djecu i adolescente jer je sadržaj aktivne supstance previsok.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na ljekovitu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.
- Neobjašnjivi poremećaji hematopoeze.
- Aktivni peptički ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u anamnezi, povezani s prethodnim liječenjem pomoću NSAR lijekova.
- Cerebrovaskularna ili druge aktivne hemoragije.
- Zadnje tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.6).
- Teško zatajenje jetre ili bubrega (pogledajte poglavlje 4.4).
- Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), diklofenak je kontraindiciran kod bolesnika kod kojih se preosjetljivost na salicilate i druge NSAR manifestira kao bronhalna astma, urtikarija i rinitis.
- Utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza**

### ***Sigurnost primjena na gastrointestinalnom traktu***

Potrebno je izbjegavati istovremeno uzimanje lijeka Naklofena duo s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer ne postoji dokaz o dobiti zbog sinergističkog djelovanja, a mogućnost nepoželjnih učinaka je povećana.

Mogućnost nuspojava se može smanjiti upotrebom najniže djelotvorne doze za najkraće moguće trajanje liječenja za kontrolu (olakšavanje) simptoma (pogledajte poglavlje 4.2 i rizik za nuspojave na probavnim organima i kardiovaskularne događaje u nastavku).

### ***Stariji bolesnici***

Stariji bolesnici pokazuju povećanu učestalost nuspojava do kojih dolazi uz NSAR lijekove, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti fatalni (pogledajte poglavlje 4.2).

Kod starijih osoba je potreban oprez iz temeljnih medicinskih razloga. Osobito se preporučuje primjena najniže djelotvorne doze kod krhkih starijih bolesnika i onih s malom tjelesnom težinom.

Kao i uz ostale NSAR lijekove, kod primjene diklofenaka mogu se pojaviti u rijetkim slučajevima alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, bez ranije izloženosti na lijek.

Reakcije preosjetljivosti mogu također napredovati u Kunis sindromu, ozbiljnoj alergijskoj reakciji koja može rezultirati infarktom miokarda. Prisutni simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u prsima koji se pojavljuje zajedno s alergijskom reakcijom na diklofenak.

Kod infekcijskih bolesti moramo uzeti u obzir antinflatorni i antipiretski učinak diklofenak natrija, jer oni mogu prikriti znakove tih bolesti.

### *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija*

U vezi s liječenjem svim nesteroidnim protuupalnim lijekovima izvještavali su o krvarenjima, ulkusima i perforacijama u probavnim organima, koje mogu biti smrtno. Mogu se pojaviti bilo kada tokom liječenja, s upozoravajućim simptomima ili bez njih, bez obzira na prisutnost ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u prošlosti.

Kao i kod svih NSAR, brižan ljekarski nadzor je imperativ te je osobito potreban kad se diklofenak propisuje bolesnicima sa simptomima koji upućuju na gastrointestinalne (GI) poremećaje ili s anamnezom koja ukazuje na želučanu ili intestinalnu ulceraciju, krvarenje ili perforaciju (pogledajte poglavlje 4.8).

Opasnost za krvarenja, ulkuse ili perforacije u probavnim organima veća je kod povisivanja doza nesteroidnih protuupalnih lijekova, u bolesnika s ulkusima u anamnezi, naročito ako je došlo do komplikacija s krvarenjem ili perforacijom (pogledajte poglavlje 4.3) te u starijih. Kod starijih osoba se češće pojavljuju nepoželjni učinci nesteroidnih protuupalnih lijekova, naročito krvarenja i perforacije u probavnim organima koje mogu biti i smrtno.

Kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalne toksičnosti kod bolesnika s ulkusom u anamnezi, naročito ako je došlo do komplikacija zbog krvarenja ili perforacije te kod starijih bolesnika, liječenje treba započeti i održavati uz najmanju djelotvornu dozu.

Za spomenute bolesnike i one koji istovremeno moraju uzimati niske doze acetilsalicilne kiseline ili druge lijekove koji mogu povećati rizik za ozbiljne nuspojave u probavnim organima, potrebno je proučiti mogućnost uvođenja kombiniranog liječenja zaštitnim lijekovima (kao što su npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (pogledajte dolje i poglavlje 4.5).

Bolesnici, naročito stariji, koji u anamnezi imaju toksične učinke na probavnim organima, moraju javiti bilo kakve neuobičajene abdominalne simptome (prije svega krvarenja u probavnim organima) naročito u početnim fazama liječenja. Oprez se preporučuje kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik za nastanak ulkusa ili krvarenja, na primjer peroralne kortikosteroide, antikoagulanse (npr. varfarin), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili antitrombotične lijekove (npr. acetilsalicilnu kiselinu) (poglavlje 4.5).

Liječenje treba prekinuti ako se kod bolesnika liječenih Naklofenom duo pojave gastrointestinalno krvarenje ili ulkusi.

Kod davanja nesteroidnih protuupalnih lijekova bolesnicima koji u anamnezi imaju bolesti probavnih organa (ulcerozni kolitis, Chronova bolest) potreban je oprez jer može doći do pogoršanja njihova stanja (pogledajte poglavlje 4.8).

NSAID, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog anastomotskog curenja. Preporučuje se strogi medicinski nadzor i oprez pri upotrebi diklofenaka nakon gastrointestinalne operacije.

### ***Učinci na jetru***

Potreban je brižan ljekarski nadzor kada se diklofenak propisuje bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i kod ostalih NSAR, vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima mogu primjenom diklofenaka porasti. Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, indicirana je redovita kontrola funkcije jetre kao mjera opreza. Ukoliko nenormalne vrijednosti funkcionalnih testova jetre potraju ili se pogoršaju, javi li se klinički znakovi ili simptomi bolesti jetre ili se pojave drugi simptomi (npr. eozinofilija, osip), primjenu diklofenaka treba obustaviti. Kod primjene diklofenaka može se razviti hepatitis bez prodromalnih simptoma.

Oprez je potreban kad se diklofenak primjenjuje kod bolesnika s hepatičkom porfirijom jer može potaknuti pojavu napadaja.

### ***Učinci na bubrege***

Budući da je prijavljena retencija tekućine i edem u vezi s liječenjem pomoću NSAR, uključujući diklofenak, osobita pažnja je potrebna kod bolesnika s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom, hipertenzijom u anamnezi, kod starijih osoba, kod bolesnika koji primaju istovremenu terapiju diureticima ili lijekovima koji značajno mogu utjecati na funkciju bubrega te kod bolesnika sa znatnom deplecijom izvanstaničnog volumena iz bilo kojeg razloga, npr. prije ili nakon velikog kirurškog zahvata (pogledajte poglavlje 4.3). Kao mjera opreza preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kad se u takvim slučajevima primjenjuje diklofenak. Prekid liječenja obično prati oporavak do stanja koje je postojalo prije liječenja.

### ***Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci***

Bolesnici sa značajnim faktorima 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. Kod bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma te odgovor na terapiju.

Budući da su u vezi s liječenjem neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID<sub>s</sub>) izvještavali o zadržavanju tekućina i edemu, potrebno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje kod bolesnika s anamnezom visokog krvnog pritiska i/ili blagim kongestivnim popuštanjem srca.

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.

Pacijenti bi trebali pratiti znakove i simptome ozbiljnih arteriotrombotskih događaja (npr. bol u prsima, kratkoća daha, slabost, zamućenja govora) koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijente treba uputiti u slučaju takvog događaja da se odmah obrate ljekaru.

### ***Učinci na kožu i potkožno tkivo***

Veoma rijetko su u vezi s upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova (pogledajte poglavlje 4.8) izvještavali o jakim kožnim reakcijama (neke sa smrtnim ishodom), i to o ekfolijativnom dermatitisu, Stevens-Johnsonovu sindromu i toksičnoj epidermalnoj nekrolizi. Najveća opasnost za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija postoji na početku liječenja, u većini slučajeva u prvom mjesecu. Liječenje Naklofenom duo morate prekinuti kod prvog pojavljivanja kožnog osipa, lezija na sluznicama ili drugih znakova preosjetljivosti.

### ***Ostala upozorenja***

Naklofen duo se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene odnosa korist/rizik:

- kod kongenitalnog poremećaja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- kod sistemskog lupusa eritematozusa (SLE), kao i kod miješane bolesti vezivnog tkiva (pogledajte poglavlje 4.8).

Potreban je osobito pažljiv ljekarski nadzor:

- kod gastrointestinalnih poremećaja ili hroničnih upalnih crijevnih poremećaja (ulcerativni kolitis, Chronova bolest);
- kod hipertenzije
- kod insuficijencije bubrega,
- kod jetrene disfunkcije
- neposredno nakon velikog hirirškog zahvata,
- kod bolesnika koji imaju tegobe zbog peludne groznice, nosnih polipa ili hronične plućne bolesti jer postoji povećan rizik alergijskih reakcija. One se mogu pojaviti kao napadi astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija,
- kod bolesnika koji razvijaju alergijske reakcije na druge supstance jer također postoji povećan rizik od reakcija preosjetljivosti kad se primjenjuje Naklofen duo.

### ***Hematološki učinci***

Primjena Naklofena duo se preporučuje samo za kratkotrajno liječenje. Tokom produženog liječenja diklofenakom, kao i ostalim NSAR, preporučuje se praćenje krvne slike.

Kao i drugi NSAR, diklofenak može privremeno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo pratiti.

### ***Preegzistentna astma***

Kod bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oteklinom sluznice nosa (tj. nosni polipi), hroničnim opstruktivnim plućnim bolestima ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (osobito ako su povezani sa simptomima nalik alergijskom rinitisu), reakcije na NSAR, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike / analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija češći su nego kod ostalih bolesnika. Zbog toga se preporučuje poseban oprez kod takvih pacijenata (spremnost na hitne mjere). Odnosi se to i na pacijente koji su alergični na druge supstance, tj. na one s reakcijama na koži, pruritusom ili urtikarijom.

Lijek Naklofen duo sadržava saharozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na fruktozu, malapsorpcijom glukoze/galaktoze ili pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Digoxin, fenitoin, litij**

Uzimanje Naklofena duo s digoksinom (lijek koji povećava snagu srca), fenitoinom (lijek za liječenje konvulzija) ili litijem (lijek za liječenje mentalnih poremećaja) može povećati koncentraciju tih lijekova u krvi. Potrebno je kontrolirati razinu litija u serumu. Preporučuje se kontrola razina digoksina i fenitoina u serumu.

##### **Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II:**

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu umanjiti učinak diuretika i antihipertenzivnih lijekova. Kod bolesnika s insuficijencijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s bubrežnom insuficijencijom) istovremena primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može još više pogoršati oštećenu bubrežnu funkciju ili čak dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja koje je obično reverzibilno.

Kombinaciju treba stoga primjenjivati s oprezom, a bolesnici, osobito stariji, trebaju povremeno kontrolirati svoj krvni pritisak. Bolesnike treba odgovarajući hidrirati te uzeti u obzir kontrolu bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremenog liječenja te zatim periodično.

##### **Lijekovi za koje je poznato da dovode do hiperkalemije:**

Istovremeno liječenje lijekovima koji štede kalij (kalijum štedeći diuretici, ciklosporin, takrolimus ili trimetoprim) može biti povezano s povišenim razinama kalija u krvi, koje treba često kontrolirati (pogledajte poglavlje 4.4).

##### **Glukokortikoidi**

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulkusa ili krvarenja (pogledajte poglavlje 4.4).

##### **Drugi NSAID, uključujući salicilate:**

Istovremena primjena diklofenaka i drugih NSAR lijekova može povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja zbog sinergističkog učinka. Istovremena primjena diklofenaka i drugih NSAR lijekova se stoga ne preporučuje (pogledajte poglavlje 4.4).

##### **Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi**

Preporučuje se oprez jer istovremena primjena može povećati rizik od krvarenja. Iako u kliničkim istraživanjima nema indicija da diklofenak utiče na djelovanje antikoagulansa, postoje izvješća o povećanom riziku hemoragije kod bolesnika koji istovremeno primaju diklofenak i antikoagulans. Stoga se preporučuje brižno praćenje takvih bolesnika.

##### **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):**

Istovremena primjena NSAR sa sistemskim učincima, uključujući diklofenak, i SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (pogledajte poglavlje 4.4).

##### **Skupina sulfonilureje i drugi antidijabetici:**

Postoje izolirani izvještaji o uticaju na razine glukoze u krvi nakon primjene diklofenaka, što zahtijeva promjene u doziranju antidijabetičkog lijeka tokom liječenja diklofenakom. Iz tih razloga se preporučuje praćenje razine glukoze u krvi kao mjera opreza tijekom istovremenog liječenja.

##### **Metotreksat:**

Preporučuje se oprez kada se NSAR, uključujući diklofenak, primjenjuje unutar 24 sata prije ili nakon liječenja metotreksatom jer koncentracije metotreksata u krvi mogu porasti te se toksičnost ove supstance može povećati.

##### **Ciklosporin:**

NSAR (kao što je diklofenak natrij) može povećati nefrotoksičnost ciklosporina.

##### **Probenecid i sulfinpirazon:**

Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje diklofenaka.

##### **Kinolonski antibakterijski lijekovi:**

Postoje pojedina izvješća o konvulzijama do kojih može doći zbog istovremene primjene kinolona i NSAR.

#### **Kolestipol i kolestiramin:**

Ova sredstva mogu potaknuti odgađanje ili smanjenje apsorpcije diklofenaka. Stoga se preporučuje primjena diklofenaka najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene kolestipola/kolestiramina.

#### **Jaki inhibitori CYP2C9:**

Preporučuje se oprez kad se istovremeno propisuje diklofenak sa snažnim inhibitorima CYP2C9 (kao što su sulfinpirazon i vorikonazol), što može rezultirati signifikantnim povećanjem plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (steady-state) i izloženosti na diklofenak zbog inhibicije metabolizma diklofenaka.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Trudnoća**

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno uticati na trudnoću i/ili razvoj zametka odnosno ploda. Podaci epidemioloških studija pokazuju veći rizik za pojavu spontanih pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Rizik se vjerovatno povećava s dozom i trajanjem liječenja. Upotreba inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja povećava pred- i postimplantacijski gubitak te smrtnost zametaka i plodova.

Pored toga su za vrijeme upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u razdoblju organogeneze izvještavali o većoj učestalosti različitih malformacija kod životinja, uključujući malformacije srca i krvožilja. U prvom i drugom tromjesečju trudnoće diklofenak natrij se ne smije upotrebljavati, osim ako je to neophodno.

Od 20. sedmice 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 arteriosusa duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, ako diklofenak natrij upotrebljava žena koja pokušava zatrudnjeti ili ako ga upotrebljava u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti što manja, a liječenje što kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i i suženje ductus arteriosus treba razmotriti nakon izloženosti diklofenaku tokom nekoliko dana od 20. gestacijske sedmice nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje ductus arteriosusa.

U trećem tromjesečju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina kod ploda uzrokuju:

- izloženost fetusa na sljedeće rizike:
  - kardiopulmonalnu toksičnost (sa preranim suženjem/zatvaranjem ductusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom),
  - poremećenu funkciju bubrega koja može napredovati u bubrežno zatajivanje s oligohidramnijem (vidjeti prethodni dio teksta).
- kod majke i novorođenčeta mogu na kraju trudnoće:
  - produžiti vrijeme krvarenja, što je antiagregacijski učinak koji se može pojaviti i kod veoma malih doza,
  - zakočiti grčenje maternice i tako odgoditi ili produljiti porođaj.

Lijek Naklofen duo je zato u zadnjem tromjesečju trudnoće kontraindiciran.

### **Dojenje**

Male količine aktivne supstance diklofenaka i njegovih produkata zazgradnje prelaze u majčino mlijeko. Budući da do sada nisu poznati štetni učinci na dijete, obično nije potrebno prekidati dojenje kod kratkotrajne primjene. Međutim, ako se radi o dugotrajnoj primjeni ili su propisane veće doze radi liječenja reumatskih bolesti, trebalo bi uzeti u obzir rano odbijanje od prsa.

### **Plodnost**

Kao i kod drugih neselektivnih NSAR, primjena diklofenak natrija može narušiti plodnost žene te se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje otežano zatrudne ili koje su na pretragama zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid uzimanja diklofenak natrija.

## **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Budući da se kod visokih doza Naklofena duo mogu pojaviti nepoželjni učinci na centralni nervni sistem, kao što su umor, poremećen vid i omaglica, u pojedinim slučajevima se može promijeniti vrijeme reakcije i sposobnost za upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama. Osobito to vrijedi ako je došlo do interakcije s alkoholom.

#### 4.8 Nuspojave

Sljedeće kategorije su korištene kao osnova za ocjenjivanje nuspojava:

- veoma česte ( $\geq 1/10$ ),
- česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rijetke ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),
- veoma rijetke ( $< 1/10.000$ ),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Mora se uzeti u obzir da sljedeće nuspojave lijeka ovise uglavnom o dozi i razlikuju se između pojedinaca.

**Gastrointestinalne:** Nuspojave koje su najčešće primijećene javljaju se na gastrointestinalnom traktu. Mogu se pojaviti peptički ulkus ili hemoragija, ponekad smrtonosna, osobito kod starijih bolesnika (pogledajte poglavlje 4.4). Nakon primjene prijavljene su mučnina, povraćanje, nadimanje, zatvor, poremećena probava, abdominalna bol, katranasta stolica hematemeza, ulcerativni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Chronove bolesti (pogledajte poglavlje 4.4). Gastritis je rjeđe primijećen. Rizik od gastrointestinalne hemoragije naročito ovisi o rasponu doze i trajanju liječenja.

Edem, visoki krvni pritisak i srčana insuficijencija prijavljeni su u vezi s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci upućuju na povećan rizik trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s primjenom diklofenaka, osobito u visokoj dozi (150 mg dnevno) i tokom dugotrajnog liječenja (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4 Kontraindikacije te posebna upozorenja i mjere opreza).

##### Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko, pogoršanje upale zbog infekcije (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) koje je opisano uz vremenski okvir povezan sa sistemskom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Navedeno može biti povezano s mehanizmom djelovanja NSAR lijekova.

Ukoliko se znakovi infekcije pojave ili pogoršaju tokom primjene Naklofena duo, bolesniku treba preporučiti da bez odlaganja posjeti ljekara. Nužno je utvrditi je li indicirano antiinfektivno/antibiotsko liječenje.

Vrlo rijetko su tokom liječenja diklofenakom zabilježeni simptomi aseptičkog meningitisa koji uključuju ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, vrućicu ili poremećaj svijesti. Čini se da su za pojavu ovih simptoma predisponirani bolesnici s autoimunom bolešću (SLE, miješana bolest vezivnog tkiva).

##### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo rijetko: poremećaji hematopoeze (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza), hemolitička anemija, aplastična anemija.

Prvi znakovi mogu biti: vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi nalik onima kod gripe, jaka iscrpljenost, krvarenje iz nosa i krvarenje u kožu.

Kod dugotrajnog liječenja potrebna je redovita kontrola krvne slike.

##### Poremećaji imunološkog sistema

Često: reakcije preosjetljivosti, kao što su kožni osip i svrbež kože.

Manje često: urtikarija.

Bolesnika treba uputiti da odmah obavijesti ljekara u tom slučaju te prestane uzimati Naklofen duo.

Rijetko: anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).

Vrlo rijetko: teške opće reakcije preosjetljivosti. Mogu se manifestovati kao angioedem, edem lica, oticanje jezika, oticanje unutarnjeg dijela grkljana uz konstrikciju dišnih puteva, dispneja, lupanje srca,

pad krvnog pritiska do šoka opasnog po život. Pojavi li se neki od ovih simptoma, koji se može opaziti već nakon prve primjene, Naklofen duo treba prestati uzimati i odmah tražiti ljekarsku pomoć.  
Vrlo rijetko: alergijski vaskulitis i pneumonitis.

#### Psihički poremećaji

Vrlo rijetko: psihotične reakcije, depresija, anksioznost, noćne more, nesanica.

#### Poremećaji nervnog sistema

Često: poremećaji centralnog nervnog sistema, kao što su glavobolja, omaglica, omamljenost, agitacija, razdražljivost ili umor.

Vrlo rijetko: senzorni poremećaji, poremećen osjet okusa, narušeno pamćenje, dezorijentacija, konvulzije, tremor.

#### Poremećaji oka

Vrlo rijetko: oštećenje vida (zamazljen vid i diplopija).

#### Poremećaji uha i labirinta

Vrlo rijetko: tinitus, privremeno oštećenje sluha.

#### Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: palpitacije, edem, srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bol u prsnom košu.

Nepoznato: Kunisov sindrom

#### Vaskularni poremećaji

Vrlo rijetko: hipertenzija, vaskulitis.

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Rijetko: astma (uključujući dispneju)

Vrlo rijetko: upala pluća.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo često: gastrointestinalne teškoće kao što su mučnina, povraćanje i proljev, kao i gastrointestinalni blagi gubitak krvi koji može uzrokovati anemiju u iznimnim slučajevima.

Često: dispepsija, flatulencija, abdominalni grčevi, gubitak apetita i gastrointestinalni ulkusi ( u nekim okolnostima s krvarenjem i perforacijom).

Manje često: hematemeza, melena ili krvavi proljev.

Rijetko: gastritis.

Vrlo rijetko: stomatitis, glositis, ezofagealne lezije, teškoće u donjem dijelu abdomena (kao što je kolitis, uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbacija ulcerativnog kolitisa ili Chronove bolesti), konstipacija, pankreatitis.

Bolesnika treba podučiti da prestane uzimati lijek i odmah posjete ljekara ako se pojave jaki bolovi u gornjem dijelu abdomena ili ukoliko je prisutna melena ili hematemeza.

Vrlo rijetko: crijevne strikure slične dijafragmi.

Nepoznato: ishemijski kolitis.

#### Hepatobilijarni poremećaji

Često: porast vrijednosti serumskih transaminaza.

Manje često: oštećenje jetre, osobito tokom dugotrajnog liječenja, akutni hepatitis uz ili bez žutice (vrlo rijetko s fulminantnim oblikom, čak bez prodromalnih simptoma).

Vrlo rijetko: nekroza jetrenih stanica, zatajenje jetre.

Stoga je potrebno redovito kontrolirati parametre jetrenih funkcija.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: alopecija.

Vrlo rijetko: egzantem, kožni osip uz nastanak mjehura, ekcem, eritem, multiformni eritem, fotosenzitivnost, purpura (uključujući alergijsku purpuru) i bulozne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, eritroderma.

#### Poremećaji bubrega i urinarnog trakta

Manje često: razvoj edema, naročito kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega.



Vrlo rijetko: oštećenje bubrežnog tkiva (intersticijalni nefritis, papilarna nekroza), koji mogu biti udruženi s akutnim zatajenjem bubrega, proteinurija i/ili hematurija. Nefrotski sindrom, akutno bubrežno zatajenje.

Zbog toga je potrebno redovito kontrolirati bubrežnu funkciju.

Ako dođe do teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

### a) Simptomi predoziranja

Ne postoji tipična klinička slika kao rezultat predoziranja diklofenaka. Predoziranje može prouzrokovati simptome na centralnom nervnom sistemu kao što su glavobolja, omaglica, tinitus, konvulzije, hiperventilacija, nesvjestica (kod djece i miokloničke konvulzije), kao i abdominalnu bol, mučninu, povraćanje i proljev. Drugi simptomi uključuju gastrointestinalno krvarenje te disfunkciju jetre i bubrega. Također se mogu pojaviti hipotenzija, respiratorna depresija i cijanoza. U slučaju signifikantnog trovanja moguće je akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

### b) Liječenje predoziranja

Liječenje akutnog trovanja s NSAR, uključujući diklofenak, uglavnom se sastoji od mjera potpore i simptomatskog liječenja. Suportivne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti kod komplikacija kao što su hipotenzija, zatajenje bubrega, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

Posebne mjere kao što su forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija vjerojatno neće pomoći kod uklanjanja NSAR, uključujući diklofenak, zbog obimnog vezanja na bjelančevine i ekstenzivnog metabolizma.

Nakon ingestije potencijalno toksične prevelike doze može se razmotriti davanje aktivnog ugljena te želučana dekontaminacija (npr. povraćanje, lavaža želuca) nakon ingestije prevelike doze potencijalno opasne po život.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: nesteroidni protuupalni i antireumatski lijekovi, nesteroidi; derivati octene kiseline i srodne supstance. ATC šifra: M01AB05.

#### *Mehanizam djelovanja*

Diklofenak natrij je nesteroidni protuupalni/analgetski lijek koji je pokazao djelotvornost inhibicijom sinteze prostaglandina u uobičajenim modelima upale kod ispitivanja na životinjama. Kod ljudi diklofenak smanjuje bol, oteklinu i vrućicu koje su uzrokovane upalom. Diklofenak također inhibira agregaciju trombocita uzrokovanu ADP-om i kolagenom.

### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene uobičajenog želučanootpornog farmaceutskog oblika, diklofenak se potpuno apsorbira u distalnom dijelu želuca. Ovisno o trajanju prolaska kroz želudac, vršna razina u plazmi se

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2023.**

dostiže nakon 1 - 6 sati, prosječno nakon 2 - 3 sata. Nakon intramuskularne primjene, vršne koncentracije u plazmi dostižu se nakon 10 - 20 minuta, a nakon rektalne primjene za približno 30 minuta. Oralno primijenjen diklofenak je podvrgnut učinku prvog prolaza kroz jetru, samo 35 - 70 % aktivne supstance dopire nepromijenjeno u posthepatičku cirkulaciju. Približno 30 % aktivne supstance eliminira se u metaboliziranom obliku fecesom.

Približno 70 % aktivne supstance se izlučuje preko bubrega nakon metaboličke pretvorbe u jetri (hidroksilacija i konjugacija) kao farmakološki inaktivni metaboliti. Poluvrijeme eliminacije, koje u velikoj mjeri ovisi o funkciji jetre i bubrega, iznosi oko 2 sata. Na proteine plazme veže se približno 99 % diklofenaka.

#### Bioraspoloživost

Studija bioraspoloživosti lijeka Diclo-Divido (75 mg) provedena je na 24 ispitanika 1992 godine. Usporedba s referentnim lijekovima (Diclofenac 50 mg želučanootporne kapsule i Diclofenac 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem dale su sljedeće rezultate:

	(Ispitivani lijek) Diclo-Divido kapsule, produljeno oslobađanje	Referentni lijek Diclofenac 50 mg EC	Referentni lijek Diclofenac 75 mg SR
Vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) (ng/ml)	869,3	1003,0	289,9
Raspon:	232,1 - 1652,3	0,0 - 2152,1	144,3 - 1160,9
Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije u plazmi ( $t_{max}$ ) [h]	1,00	2,00	6,00
Raspon:	0,67 - 2,00	1,5 - 6,00	0,38 - 8,00
Površina ispod krivulje koncentracija/vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) ( $h^* ng/ml$ )	1473,1	1315,7	1428,4
Raspon:	787,5 - 3592,1	0,000 - 2798,3	741,4 - 2973,2

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za čovjeka temeljem konvencionalnih ispitivanja sigurnosti farmakološkog, genotoksičnog i karcinogenog potencijala koji je veći od rizika prethodno opisanih u drugim poglavljima Sažetka karakteristika lijeka. Hronična toksičnost diklofenaka zabilježena je u ispitivanjima na životinjama većinom u obliku lezija i ulkusa u gastrointestinalnom traktu. U dvogodišnjem ispitivanju toksičnosti na štakorima koji su su primali diklofenak, zabilježeno je o dozi ovisno povećanje trombotičkih vaskularnih okluzija u srcu.

U studijama reproduktivne toksičnosti na životinjama, diklofenak je inhibirao ovulaciju kod kunića te ometao implantaciju i rani embrionalni razvoj kod štakora. Diklofenak također produžava vrijeme gestacije i porođaja. Embriotoksični potencijal diklofenaka ispitan je na trima životinjskim vrstama (štakori, miševi i kunići). Smrt embrija i zastoj u rastu pojavili su se kod doza koje su unutar toksičnog raspona za majku. Na temelju dostupnih podataka, diklofenak se smatra neteratogenim. Doze niže od majčine toksične razine nemaju uticaja na postnatalni razvoj mladunčadi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

*Sadržaj kapsule:*

saharoza

hidroksipropilceluloza (E463)

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2023.**

hipromeloza (E464)  
teški magnezij subkarbonat  
30-postotna disperzija kopolimera metakrilne kiseline i etilakrilata (1 : 1)  
trietilcitrat (E1505)  
talk (E553b)  
titan dioksid (E171)  
natrij karmelozat (E466)  
makrogol 6000  
natrij hidroksid (E524)  
kopolimer amonij metakrilata (vrste A i B)

*Ovojnica kapsule:*

titan dioksid (E171)  
indigotin (E132)  
želatina (E441)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

## 6.3 Rok trajanja

3 godine

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte u originalnom pakovanju na temperaturi do 30 °C.

## 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (PVC/PE/PVDC/PE/PVC-folija, Al-folija): 20 kapsula, tvrdih (2 blistera po 10 kapsula, tvrdih), u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC-folija/Al-folija): 20 kapsula, tvrdih (2 blistera po 10 kapsula, tvrdih), u kutiji.

## 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

## 6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d.,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo  
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

NAKLOFEN DUO (2 OPA/Al/PVC folija/Al blistera po 10 kapsula), u kutiji: 04-07.3-2-10403/21 od  
22.03.2023. godine

NAKLOFEN DUO (2 PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Al blister po 10 kapsula), u kutiji: 04-07.3-2-10404/21 od  
22.03.2023. godine

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2023.**

Datum revizije sažetka:  
25.04.2023. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
25.4.2023.**