

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### NAKLOFEN

75 mg/3 ml

otopina za injekciju

*diklofenak natrij*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 25 mg diklofenak natrija. Tri ml otopine za injekciju (1 ampula) sadržava 75 mg diklofenak natrija.

Pomoćne supstance:

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

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Bolesti kod kojih želimo postići protuupalno i analgetsko djelovanje:

- upalne reumatske bolesti: reumatoidni artritis, spondiloartritis, hronični idiopatski juvenilni artritis, drugi artritis,
- degenerativni reumatizam zglobova i kralježnice: artroza, spondiloza,
- kristalima prouzročeni artritis: giht i pseudogiht,
- izvanzglobni reumatizam: periartritis, burzitis, miozitis, tendinitis, sinovitis,
- druga upalna i bolna stanja mišićno-koštanog sistema.

Protiv bolova ga dajemo kod ozljeda mekih tkiva, kod raznih stomatoloških zahvata, nakon operacija, kod teških napadaja migrene, kod bubrežnih i žučnih kolika.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Kod primjene za održavanje simptoma pod kontrolom (olakšavanje simptoma), mogućnost nuspojava može se smanjiti upotrebom najniže djelotvorne doze za najkraće moguće trajanje liječenja (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Jedna ampula jedanput (ili u teškim slučajevima dvaput) dnevno intramuskularno dubokom intraglutealnom injekcijom u gornji vanjski kvadrant. Ukoliko su potrebne dvije injekcije dnevno, preporučuje se davanje druge injekcije u glutealni mišić na drugoj strani. Naklofen se ne smije davati duže od dva dana.

Odmah, kad je to moguće, prelazimo na liječenje drugim oblicima lijeka (želučanootporne tablete, retard tablete s produljenim otpuštanjem, kapsule, čepići).

Kod bubrežnih kolika možemo dati 30 minuta nakon prve injekcije još jednu.

Ne preporučujemo miješanje s drugim lijekovima u istoj brizgalici.

#### *Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega*

Diklofenak je kontraindiciran kod bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.3). Budući da nisu provedena specifična ispitivanja kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, ne mogu se dati posebne preporuke za prilagodbu doziranja. Kad se diklofenak primjenjuje kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom, savjetuje se oprez (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4).

#### Bolesnici s narušenom funkcijom jetre

Diklofenak je kontraindiciran kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.3). Budući da nisu provedena specifična ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, ne može se preporučiti posebna prilagodba doziranja. Savjetuje se oprez kad se diklofenak primjuje kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4).

#### Starije osobe

Iako farmakokinetika Naklofena nije narušena u bilo kakvom klinički značajnom opsegu kod starijih bolesnika, nesteroidni protuupalni lijekovi trebaju se primjenjivati s posebnim oprezom kod takvih bolesnika koji su općenito skloni nuspojavama. Posebno se preporučuje primjena najniže djelotvorne doze kod slabih starijih bolesnika i onih s niskom tjelesnom težinom (pogledajte također Mjere opreza). Također ih je potrebno nadzirati radi mogućeg gastrointestinalnog krvarenja tijekom liječenja NSAR-ima.

#### Pedijatrijska populacija

Lijek Naklofen je kontraindiciran kod djece (pogledajte poglavlje 4.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na ljekovitu supstancu, natrij metabisulfit ili bilo koju pomoćnu supstancu.
- Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), diklofenak je kontraindiciran u bolesnika u kojih je napadaj astme, urtikarija ili akutni rinitis bio izazvan acetilsalicilnom kiselinom ili drugim NSAR.
- Zatajenje jetre
- Zatajenje bubrega
- Zadnje tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.6).
- Utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Krvarenja ili perforacije probavnih organa u anamnezi, povezane s prethodnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- Aktivni peptički ulkus/krvarenje ili anamneza ponavljajućih ulkusa/krvarenja (dviije ili više jasno izraženih i dokazanih epizoda).

Injekcije nisu pogodne za djecu.

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

#### **Općenito**

Kod upotrebe za kontrolu (olakšavanje) simptoma, mogućnost nuspojava može se smanjiti primjenom najmanje djelotvorne doze za najkraće moguće trajanje liječenja (pogledajte poglavlje 4.2 i rizike za nuspojave na probavnim organima i kardiovaskularne događaje u nastavku).

Potrebno je izbjegavati istovremeno uzimanje lijeka Naklofena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog izostanka bilo kakvog dokaza o koristi sinergističkog djelovanja uz istovremenu mogućnost dodatnih nuspojave (pogledajte poglavlje 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Potreban je oprez kod starijih osoba zbog opštih medicinskih razloga. Osobito se preporučuje primjena najniže djelotvorne doze kod nemoćnih starijih bolesnika i onih s niskom tjelesnom težinom (pogledajte poglavlje 4.2 Doziranje i način primjene).

Kao i kod drugih NSAR, u rijetkim slučajevima može doći do alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije zbog diklofenaka bez prethodnog izlaganja lijeku (pogledajte poglavlje 4.8 Nuspojave).

Reakcije preosjetljivosti mogu također napredovati u Kounis 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 protuupalni i antipiretski učinak diklofenak natrija jer ovi učinci mogu prikriti znakove tih bolesti.

Potrebno je strogo pridržavanje uputa za intramuskularnu injekciju kako bi se izbjegle nuspojave na mjestu injiciranja, što može rezultirati mišićnom slabošću, mišićnom paralizom, hipoestezijom, stanja *embolia cutis medicamentosa* (Nicolauov sindrom) i nekrozom na mjestu injiciranja.

#### **Reakcije na mjestu primjene injekcije**

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

#### **Učinci na probavne organe**

U vezi s liječenjem svim nesteroidnim protuupalnim lijekovima izvještavali su o krvarenjima, ulkusima ili perforacijama u probavnom traktu, koje mogu biti i letalne. Mogu se pojaviti bilo kada tokom liječenja, s upozoravajućim simptomima ili bez njih, bez obzira na prisutnost ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u prošlosti. Općenito, oni izazivaju ozbiljne posljedice u starijih osoba. Pojave li se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija u bolesnika koji primaju diklofenak, lijek treba ukinuti.

Kao i kod svih NSAR, uključujući diklofenak, potreban je strogi ljekarski nadzor te poseban oprez kad se diklofenak propisuje bolesnicima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne (GI) bolesti ili s anamnestičkim podacima o želučanoj ili intestinalnoj ulceraciji, krvarenju ili perforaciji (pogledajte poglavlje 4.8). Opasnost od krvarenja, ulkusa ili perforacije u probavnom traktu veća je kod povećanja 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 osoba. U njih se češće javljaju nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova, naročito krvarenja i perforacije u probavnom traktu, koje mogu biti i letalne.

Kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalne toksičnosti kod bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito uz komplikacije zbog krvarenja ili perforacije te u starijih bolesnika, potrebno je započeti i nastaviti liječenje najnižom raspoloživom dozom.

Za spomenute bolesnike i one koji istovremeno moraju uzimati niske doze acetilsalicilne kiseline ili druge lijekove koji bi mogli povećati rizik od ozbiljnih nuspojava u probavnom traktu, potrebno je proučiti mogućnost uvođenja kombiniranog liječenja zaštitnim lijekovima (kao što su npr. mizoprostol ili inhibitori protonске crpke) (pogledajte dolje i poglavlje 4.5).

Bolesnici, osobito stariji koji u anamnezi imaju toksične učinke na probavnom traktu, moraju prijaviti bilo kakve neuobičajene abdominalne simptome (prije svega krvarenja u probavnim organima). Preporučuje se oprez kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik za nastanak ulkusa ili krvarenja, npr. sistavne kortikosteroide, antikoagulanse (npr. varfarin), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitne lijekove (npr. acetilsalicilnu kiselinu) (pogledajte poglavlje 4.5).

Ako se u bolesnika koji primaju lijek Naklofen pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulkus, liječenje treba prekinuti.

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

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

#### **Učinci na jetru**

Preporučuje se brižan ljekarski nadzor kad se diklofenak propisuje bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao kod drugih NSAR, uključujući diklofenak, vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima mogu se povećati. Tokom dugotrajnog liječenja diklofenakom, kao mjera predostrožnosti potrebno je redovito praćenje funkcije jetre. Primjenu diklofenaka treba prekinuti ako perzistiraju nenormalni jetreni testovi ili se pogoršavaju, ako se razviju klinički znakovi ili simptomi koji ukazuju na bolesti jetre ili ako dođe do drugih pojava (npr. eozinofilija, osip). Primjenom diklofenaka može doći do hepatitisa bez prodromalnih simptoma.

Kad se primjenjuje u bolesnika s hepatalnom porfirijom potreban je oprez jer diklofenak može izazvati napadaj.

#### ***Učinci na bubrege***

Budući da su izvještavali o zastoju tekućine i edemu kod liječenja NSAR-ima, uključujući diklofenak, osobiti oprez je potreban u bolesnika s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom, hipertenzijom u anamnezi, u starijih, u bolesnika koji se istovremeno liječe diureticima ili lijekovima koji mogu značajno oštetiti bubrežnu funkciju i u bolesnika sa znatnom deplecijom izvanstaničnog volumena iz bilo kojeg razloga, npr. prije ili nakon velikog operativnog zahvata (pogledajte poglavlje 4.3). U takvim slučajevima se preporučuje praćenje funkcije bubrega kao preventivna mjera kad se primjenjuje diklofenak. Prekidu terapije obično slijedi oporavak na stanje prije liječenja.

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

Veoma rijetko su u vezi s primjenom 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 prvome mjesecu. Liječenje lijekom Naklofenom morate prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezija na sluznicama ili drugih znakova preosjetljivosti.

#### ***SLE i miješane bolesti vezivnog tkiva:***

Kod bolesnika sa sistemskim lupusom eritematosusom (SLE) i miješanim poremećajima vezivnog tkiva može postojati povećani rizik aseptičkog meningitisa (pogledajte poglavlje 4.8 Nuspojave).

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

Bolesnike sa signifikantnim faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) treba liječiti diklofenakom samo nakon pažljive procjene. Budući da se kardiovaskularni rizici diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je uz najkraće moguće trajanje liječenja primijeniti najnižu djelotvornu dnevnu dozu. Također je potrebno povremeno ponovno procijeniti potrebu bolesnika za ublažavanjem simptoma i odgovor na terapiju.

Odgovarajuće nadziranje i savjetovanje preporučuje se kod bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi, budući da su u vezi liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući diklofenak, prijavljeni retencija tekućine i edem.

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

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim srčanim zatajenjem, otprije poznatom ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti treba liječiti diklofenakom samo nakon pažljivog razmatranja.

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

#### ***Hematološki učinci***

Tokom produženog liječenja diklofenakom, preporučuje se kao i kod ostalih NSAR, praćenje krvne slike.

Naklofen može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita (pogledajte antikoagulanse u poglavlju 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija). Bolesnike s poremećajima hemostaze, hemoragijskom dijatezom ili hematološkim poremećajima treba pažljivo pratiti.

#### ***Preegzistentna astma***

Kod bolesnika s astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem sluznice nosa (tj. nosnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili hroničnom infekcijom respiratornog trakta (osobito ako je povezana sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), reakcije na NSAR kao pogoršanje astme (tzv. astma zbog intolerancije na analgetike), Quinckeov edem ili urtikarija češći su nego kod ostalih bolesnika. Zbog toga se kod takvih bolesnika preporučuje poseban oprez (pripremljenost za hitni slučaj), a adekvatan je i za bolesnike koji su alergični na druge supstance, npr. za one s reakcijama na koži, pruritusom ili urtikarijom.

Kao i drugi lijekovi koji inhibiraju aktivnost sintetaze prostaglandina, diklofenak natrij i ostali NSAR mogu izazvati bronhospazam ukoliko se daju bolesnicima oboljelim od astme ili s ranijom bronhalnom astmom u anamnezi.

#### ***Plodnost kod žena***

Budući da primjena Naklofena može narušiti plodnost kod žena, ne preporučuje se ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili koje su na pretragama zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti obustavu primjene Naklofena (pogledajte poglavlje 4.6 Trudnoća i dojenje).

#### ***Važne informacije o nekim sastojcima lijeka***

Tri ml otopine (1 ampula) lijeka Naklofena sadržava 120 mg benzilnog alkohola. Ne smijemo ga davati nedonoščadi ili novorođenčadi. U dojenčadi i djece u dobi do 3. godine može prouzročiti toksične i anafilaktoidne reakcije.

Metabisulfiti mogu rijetko uzrokovati ozbiljne reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Ovaj lijek sadržava manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, što u biti znači "bez natrija".

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

Sljedeće interakcije uključuju one opažene sa želučano otpornim tabletama diklofenaka kao i/ili drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka.

**Litij:** Ako se primjenjuju istovremeno, diklofenak može povisiti plazmatsku koncentraciju litija. Preporučuje se praćenje razine litija u serumu.

**Digoksin:** Ako se primjenjuju istovremeno, diklofenak može povisiti plazmatsku koncentraciju digoksina. Preporučuje se praćenje razine digoksina u serumu.

**Diuretici i antihipertenzivni lijekovi:** Kao i kod ostalih NSAR, istovremena primjena diklofenaka i diuretika ili antihipertenzivnih lijekova (npr. beta-blokatora, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)) može uzrokovati smanjivanje njihova antihipertenzivnog učinka. Zbog toga se kombinacija treba davati oprezno, a osobito starijim bolesnicima potrebno je periodično pratiti krvni pritisak. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati i ocijeniti bubrežnu funkciju nakon uvođenja istovremene terapije te povremeno tokom terapije, posebno kod diuretika i ACE-inhibitora zbog povećanog rizika za nefrotoksičnost.

**Lijekovi za koje je poznato da izazivaju hiperkalijemiju:** Istovremeno liječenje lijekovima koji štede kalij može biti povezano s povećanom razinom serumskog kalija. Zbog toga treba često pratiti razinu kalija u serumu (pogledajte poglavlje 4.4).

**Drugi NSAR i kortikosteroidi:** Istovremena primjena diklofenaka i drugih sistemskih NSAR ili kortikosteroida može povećati učestalost nuspojava na gastrointestinalnom traktu (pogledajte poglavlje 4.4).

**Antikoagulansi i antitrombotici:** Budući da istovremeno davanje može povećati rizik za krvarenje, preporučuje se oprez (pogledajte poglavlje 4.4). Iako klinička istraživanja ne pokazuju da diklofenak djeluje na učinak antikoagulansa, izvještaji opisuju povećan rizik za hemoragiju u bolesnika koji istovremeno primaju diklofenak i antikoagulanse. Zato se preporučuje brižno praćenje takvih bolesnika.

#### **Ostali NSAR-i uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 i kortikosteroide:**

Istovremena primjena diklofenaka i ostalih sistemskih NSAR-a ili kortikosteroida može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Izbjegavajte istovremenu primjenu dva ili više NSAR-a (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

**Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):** Istovremeno davanje sistemskih NSAR, uključujući diklofenak, i SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (pogledajte poglavlje 4.4).

**Antidijabetici:** Klinička ispitivanja su pokazala da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihov klinički učinak. Ipak, postoje pojedinačni izvještaji o hipoglikemijskom i hiperglikemijskom učinku koji zahtijevaju promjene u doziranju antidiabetičkih lijekova tijekom liječenja diklofenakom. Iz tog razloga se tokom istovremene terapije kao mjera opreza preporučuje praćenje razine šećera u krvi.

**Probenecid: Lijekovi koji sadrže probenecid mogu odgoditi izlučivanje diklofenaka.**

**Metotreksat:** Diklofenak može inhibirati bubrežni tubularni klirens metotreksata te tako povećati nivo metotreksata. Preporučuje se oprez kad se NSAR, uključujući diklofenak, primjenjuju manje od 24 sata prije ili nakon liječenja metotreksatom jer se koncentracija metotreksata u krvi može povisiti, a tada je njegova toksičnost povećana.

**Ciklosporin:** Diklofenak, slično kao ostali NSAR, mogu povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na prostaglandine bubrega. Zbog toga ga treba davati u dozi nižoj od one koju treba primijeniti u bolesnika koji ne primaju ciklosporin.

**Takrolimus:**

Moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti ako se NSAR daje s takrolimusom. Do toga može doći zbog renalnih antiprostaglandinskih učinaka NSAR-a i inhibitora kalcineurina.

**Kinolonski antibiotici:** Postoje pojedinačni izvještaji o konvulzijama koje bi mogle biti prouzrokovane istovremenom primjenom kinolona i NSAR. One se mogu pojaviti kod bolesnika s ili bez ranije epilepsije ili konvulzija u anamnezi. Stoga je potreban oprez prilikom razmatranja primjene kinolona kod bolesnika koji već primaju neki NSAR.

**Fenitoin:** Kad se fenitoin primjenjuje istovremeno s diklofenakom, preporučuje se praćenje plazmatske koncentracije fenitoina zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

**Holestipol i holestiramin:** Budući da ove supstance mogu biti uzrokom usporene ili smanjene apsorpcije diklofenaka, preporučuje se primjena diklofenaka najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon davanja kolestipola ili holestiramina.

**Srčani glikozidi:**

Istovremena primjena srčanih glikozida i NSAR-a može kod bolesnika pogoršati srčano zatajenje, smanjiti glomerularnu filtraciju (GFR) i povisiti razinu glikozida u plazmi.

**Mifepriston:**

Budući da nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) mogu smanjiti učinak mifepristona, oni se ne smiju primjenjivati tokom 8 - 12 dana nakon primjene mifepristona.

**Snažni inhibitori CYP2C9:** Preporučuje se oprez kad se istovremeno propisuju diklofenak i snažni inhibitori CYP2C9 (kao što su sulfipirazon i vorikonazol), što, zbog inhibicije metabolizma diklofenaka, može dovesti do značajnog povećanja maksimuma plazmatske koncentracije i izloženosti diklofenaku.

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Inhibiranje 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 primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije povećao se s manje od 1 % na približno 1,5 %.

Rizik se vjerovatno povećava s dozom i trajanjem liječenja. Primjena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja povećava preimplantacijski i postimplantacijski gubitak te mortalitet fetusa i plodova.

Pored toga su za vrijeme primjene inhibitora sinteze prostaglandina u razdoblju organogeneze izveštavali o većoj pojavnosti različitih malformacija kod životinja, uključujući malformacije srca i krvožilja.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena Naklofena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Diklofenak natrij se ne smije upotrebljavati u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, osim ako je to neophodno. 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. Nakon izlaganja diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnija ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje diklofenakom.

U trećem tromjesečju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu kod ploda prouzrokovati:

- kardiopulmonalnu toksičnost (prerano suženje/zatvaranje ductusa arteriosusa i plućna hipertenzija),
- ometanu funkciju bubrega koja može progredirati u bubrežno zatajivanje s oligohidramnijem (vidjeti prethodni dio teksta).

Na kraju trudnoće kod majke i novorođenčeta mogu:

- produžiti vrijeme krvarenja, a to je antiagregacijski učinak koji se može pojaviti i kod veoma malih doza,
- inhibirati grčenje maternice i tako odgoditi i produžiti porođaj.

Zato je lijek Naklofen u zadnjem tromjesečju trudnoće kontraindiciran.

Ne savjetuje se upotreba lijeka tokom dojenja.

#### Dojenje

Kao i ostali NSAR, diklofenak prelazi u majčino mlijeko u maloj količini. Zbog toga se diklofenak ne smije davati za vrijeme dojenja, kako bi se izbjegle nuspojave u djeteta (pogledajte poglavlje 5.2 Farmakokinetičke karakteristike).

#### Plodnost

Kao kod drugih neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova, upotreba diklofenak natrija može smanjiti plodnost žena i nije preporučljiva kod žena koje pokušavaju zatrudnjeti. Potrebno je razmisliti o prekidu liječenja diklofenak natrijem u žena koje imaju teškoće sa začećem ili kod kojih se vrše pretrage zbog neplodnosti.

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

Lijek Naklofen ima blag ili umjeren utjecaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama.

Od vožnje i upotrebe mašina trebaju se suzdržati bolesnici u kojih se, dok uzimaju diklofenak, javljaju poremećaji vida, omaglica, vrtoglavica, pospanost ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja diklofenak natrijem, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- 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).

Sljedeće nuspojave uključuju one koje su prijavljene kako kod kratkotrajne, tako i kod dugotrajne primjene.

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nepoznato	Nekroza na mjestu injiciranja.
<b>Bolesti krvi i limfnog sistema</b>	

Veoma rijetke	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
<b>Bolesti imunosnog sustava</b>	
Rijetke	Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Veoma rijetke	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
<b>Psihijatrijske bolesti</b>	
Veoma rijetke	Dezorijentacija, depresija, insomnia insomnija, noćna mora, razdražljivost, psihotični poremećaj.
<b>Bolesti nervnog sistema</b>	
Česte	Glavobolja, omaglica.
Rijetke	Pospanost, umor.
Veoma rijetke	Parestezija, oslabljeno pamćenje, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, poremećaj okusa, cerebrovaskularni akcident.
Nepoznato	Smušenost, halucinacije, poremećaji osjeta, malaksalost.
<b>Očne bolesti</b>	
Veoma rijetke	Poremećaji vida, priviđenja, dvostruki vid.
Nepoznato	Optički neuritis.
<b>Bolesti uha i labirinta</b>	
Česte	Vrtoglavica.
Veoma rijetke	Šum u ušima, oštećeni sluh.
<b>Srčane bolesti</b>	
Veoma rijetko *	Infarkt miokarda, srčano zatajenje, palpitacije, bol u grudnom košu.
Nepoznato	Kounis sindrom
<b>Vaskularne bolesti</b>	
Veoma rijetke	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis.
<b>Bolesti respiratornog sistema, toraksa i medijastinalnog prostora</b>	
Rijetke	Astma (uključujući dispneju).
Veoma rijetke	Pneumonitis.
<b>Gastrointestinalne bolesti</b>	
Česte	Mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, dispepsija, abdominalna bol, flatulencija, anoreksija.
Rijetke	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, melena, krvavi proljev, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad



Veoma rijetke	smrtonosne, osobito kod starijih osoba).
Nepoznato	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), zatvor, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, bolest ezofagusa, crijevne strikture slične dijafragmi, pankreatitis. Ishemijski kolitis.
<b>Hepatobilijarne bolesti</b>	
Česte	Povišene transaminaze.
Rijetke	Hepatitis, žutica, poremećaj jetre.
Veoma rijetke	Fulminantni hepatitis, hepatalna nekroza, zatajenje jetre.
<b>Bolesti kože i potkožnog tkiva</b>	
Česte	Osip
Rijetke	Urtikarija
Veoma rijetke	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, gubitak kose, fotosenzitivne reakcije, purpura, alergijska purpura, pruritus.
<b>Bolesti bubrega i mokraćnog trakta</b>	
Veoma rijetke	Akutno zatajivanje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis, papilarna nekroza bubrega.
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Vrlo rijetko	Impotencija
<b>Opšti poremećaji i uvjeti na mjestu davanja</b>	
Česte	Reakcija na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije.
Rijetke	Edem
Nepoznato	<i>Embolia cutis medicamentosa</i> (Nicolauov sindrom)
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Veoma rijetke	Apsces na mjestu injekcije.
Nepoznato	Nekroza na mjestu ubrizgavanja

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

Ako dođe do jakih 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 potpunije 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

##### Simptomi

Ne postoji tipična klinička slika prouzrokovana prevelikim doziranjem diklofenaka. Predoziranje može prouzrokovati simptome kao što su povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, proljev, omaglica, šum u ušima ili konvulzije. U slučaju značajnog otrovanja moguće je akutno bubrežno zatajenje i oštećenje jetre.

##### Terapeutski postupci

Bolesnike treba liječiti simptomatski, prema potrebi. Unutar jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine može se razmotriti primjena aktivnog ugljena. Kod odraslih se može alternativno razmotriti lavaža želuca unutar jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine. Učestale ili produljene konvulzije treba liječiti intravenskim diazepamom. Druge mjere mogu biti indicirane ovisno o kliničkom stanju bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: nesteroidni protuupalni i antireumatski pripravci, ATC šifra: M01AB05.

#### Mehanizam djelovanja

Naklofen je nesteroidni lijek s izraženim analgetskim i protuupalnim svojstvima. On je inhibitor sintetaze prostaglandina (ciklooksigenaze). Diklofenak natrij in vitro ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici, u koncentracijama ekvivalentnim onima koje se postižu kod ljudi. Kad se primjenjuje istovremeno s opioidima za ublažavanje postoperativnih bolova, Naklofen često smanjuje potrebu za primjenom opioida.

### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

#### *Apsorpcija*

Nakon primjene 75 mg diklofenak natrija intramuskularnom injekcijom, apsorpcija je trenutna, a srednje vršne koncentracije u plazmi iznose približno  $2,558 \pm 0,968 \mu\text{g/ml}$  ( $2,5 \mu\text{g/mL} \approx 8 \mu\text{mol/L}$ ) dostižu se nakon približno 20 minuta. Apsorbirana količina je linearno proporcionalna veličini doze.

#### *Bioraspoloživost*

Površina ispod koncentracijske krivulje (AUC) nakon intramuskularne primjene je približno dvostruko veća nego nakon oralne ili rektalne primjene jer se ovim putem izbjegava metabolizam prvog prolaza.

#### *Distribucija*

Aktivna supstanca je 99,7% vezana na bjelančevine, većinom na albumin (99,4%).

Diklofenak natrij ulazi u sinovijalnu tekućinu u kojoj se maksimalne koncentracije mjere 2 -4 sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi. Prividno poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine iznosi 3 - 6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi, koncentracije aktivne supstance već su veće u sinovijalnoj tekućini nego u plazmi te ostaju veće tijekom 12 sati.

Diklofenak je izmjeren u maloj koncentraciji (100 ng/mL) u mlijeku jedne dojilje. Procijenjena količina koju je unijelo dojenče hranjeno majčinim mlijekom ekvivalentna je dozi od 0,03 mg/kg/dan (pogledajte poglavlje 4.6 Trudnoća i dojenje).

### *Metabolizam*

Biotransformacija diklofenaka odvija se djelomično glukuronidacijom intaktne molekule te uglavnom jednokratnom i višekratnom hidroksilacijom i metoksilacijom, što dovodi do nekoliko fenolnih metabolita koji većinom prelaze u glukuronidne konjugate. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjoj mjeri od diklofenaka.

### *Izlučivanje*

Ukupni sistemski klirens diklofenaka u plazmi iznosi  $263 \pm 56$  mL/min (srednja vrijednost  $\pm$  SD). Terminalno poluvrijeme u plazmi iznosi 1 -2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, također imaju kratko plazmatsko poluvrijeme od 1 -3 sata.

Oko 60 % primijenjene doze se izlučuje mokraćom u obliku glukuronidnog konjugata intaktne molekule te kao metaboliti, od kojih se većina također pretvara u glukuronidne konjugate. Manje od 1 % se izlučuje kao nepromijenjena tvar. Ostatok doze se izlučuje u obliku metabolita putem žuči u fecesu.

### *Karakteristike kod bolesnika*

Starije osobe: nisu primijećene značajne razlike ovisne o dobi u apsorpciji lijeka, metabolizmu ili izlučivanju, osim nalaza kod petorice starijih bolesnika kod kojih je 15-minutna iv. infuzija rezultirala 50 % višim plazmatskim koncentracijama od očekivanih kod mladih zdravih osoba.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega: kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom uz uobičajeni režim doziranja, kinetika jednokratne doze ne upućuje na akumulaciju nepromijenjene aktivne tvari. Uz klirens kreatinina  $<10$  mL/min, kalkilirane plazmatske koncentracije hidroksi metabolita u stanju dinamičke ravnoteže (steady-state) su približno 4 puta više nego kod zdravih ispitanika. Međutim, metaboliti se na kraju odstranjuju putem žuči.

Bolesnici s bolešću jetre: kod bolesnika s kroničnim hepatitisom ili ne-dekompenziranom cirozom, kinetika i metabolizam diklofenaka su jednaki kao kod bolesnika bez bolesti jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije navedeno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

benzilni alkohol  
propilenglikol (E1520)  
natrij metabisulfit (E223)  
natrij hidroksid (E542)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ne preporučujemo miješanje s drugim lijekovima u istoj brizgalici.

### **6.3 Rok trajanja**

5 godina

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**7. PROIZVOĐAČ**

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

**Proizvođač gotovog lijeka**

KRKA, d.d., Novo mesto,  
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, BiH

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

NAKLOFEN, 75 mg/3 ml otopina za injekciju: 04-07.3-2-4949/22 od 27.11.2023.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

27.11.2023.