

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naklofen Duo, 75 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 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).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Kapsułki 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

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Dorośli	Dawka dobową	
	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.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- znana nadwrażliwość na diklofenak lub którykolwiek inny składnik produktu leczniczego
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja
- ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6)
- ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca (patrz punkt 4.4)
- podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), nie należy stosować produktu leczniczego u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego zapalenia błony śluzowej nosa

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się śmiercią, raportowane w przypadku wszystkich NLPZ i mogą wystąpić w każdym okresie leczenia, z lub bez objawów poprzedzających i niezależnie od ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. Powikłania te są bardziej niebezpieczne u osób w podeszłym wieku. W przypadkach, gdy u pacjentów otrzymujących Naklofen Duo pojawi się krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, produkt leczniczy należy odstawić.

W związku z zastosowaniem NLPZ, w tym produktu leczniczego Naklofen Duo, bardzo rzadko raportowano o ciężkich reakcjach skórnych, niektórych ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszcającym zapaleniu skóry, zespole Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (patrz punkt 4.8). U pacjentów będących w najwyższej grupie ryzyka wystąpienia tych reakcji w początkowym okresie leczenia w większości przypadków pojawiły się w pierwszym miesiącu leczenia. Naklofen Duo należy odstawić od razu po wystąpieniu wysypki, zmian chorobowych błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, nawet wtedy, gdy produkt leczniczy nie był wcześniej stosowany.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), Naklofen Duo może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia, co wynika z właściwości farmakodynamicznych produktu leczniczego.

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.

Środki ostrożności

Ogólne

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Naklofen Duo z ogólnodziałającymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak dowodów dotyczących korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego oraz potencjalnego nasilenia działań niepożądanych.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku. W przypadku osób w podeszłym wieku i u osób z małą masą ciała zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 nieżytu nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (astma wywołana podaniem leków przeciwbólowych), 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 zachować u pacjentów uczulonych na inne substancje, np. z odczynami skórnymi, świądem lub pokrzywką.

Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia żołądka i jelit lub z wywiadem sugerującym chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia lub perforację tak jak w przypadku innych NLPZ niezbędny jest ścisły nadzór lekarski i należy szczególnie ostrożnie zalecać produkt leczniczy Naklofen Duo tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego zwiększa się po zastosowaniu większych dawek NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie, gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Aby zmniejszyć ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją, oraz u pacjentów w podeszłym wieku należy rozpocząć i kontynuować leczenie z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek.

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

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 choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwpłytkowe lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wrzodzącym zapaleniem okrężnicy lub z chorobą Crohna powinni być objęci ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na możliwość zaostrzenia choroby (patrz punkt 4.8).

Wpływ na czynność wątroby

Ścisły nadzór medyczny jest konieczny w przypadku zalecenia produktu leczniczego Naklofen Duo pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na możliwość pogorszenia ogólnego stanu.

Tak jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), Naklofen Duo może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Naklofen Duo zaleca się, profilaktyczne, regularne kontrolowanie czynności wątroby.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Naklofen Duo, jeśli utrzymują się nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub ulegają pogorszeniu oraz gdy wystąpią kliniczne oznaki lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby oraz inne objawy (np.: eozynofilia, wysypka itp.). Zapalenie wątroby może wystąpić nie poprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność stosując Naklofen Duo u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może on wywołać zaostrzenie choroby.

Wpływ na czynność nerek

W związku z leczeniem NLPZ odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i powstawania obrzęków, dlatego szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością serca lub nerek, 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 produktu leczniczego Naklofen Duo jako środek ostrożności, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Odstawienie produktu leczniczego zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie.

Wpływ na wskaźniki hematologiczne

W trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Naklofen Duo, podobnie jak w przypadku stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), zaleca się kontrolowanie wskaźników hematologicznych.

Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), produkt leczniczy Naklofen Duo może, przemieszczając hamować agregację płytek krwi. Pacjenci z zaburzeniami hemostazy powinni być dokładnie kontrolowani.

Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

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 zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni diklofenakiem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie diklofenaku oraz

- litu lub digoksyny może zwiększać stężenie litu i digoksyny w surowicy krwi,
 - leków moczopędnych i leków zmniejszających ciśnienie krwi: podobnie jak w przypadku innych NLPZ jednoczesne stosowanie diklofenaku z lekami moczopędnymi lub lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze krwi (np. leki blokujące receptor β -adrenergiczny, inhibitory ACE) może spowodować zmniejszenie ich działania przeciwnadciśnieniowego. Z tego względu należy ostrożnie stosować Naklofen Duo jednocześnie z lekiem moczopędnym lub zmniejszającym ciśnienie tętnicze. Z powodu zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek, po rozpoczęciu oraz podczas leczenia skojarzonego, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. U pacjentów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze. Podczas jednoczesnego stosowania leków oszczędzających potas należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy,
 - leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego,
 - cyklosporyny zwiększa nefrotoksyczność cyklosporyny,
 - metotreksatu zwiększa toksyczność metotreksatu,
 - selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może zwiększyć ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego,
 - chinolonów przeciwbakteryjnych może powodować wystąpienie drgawek,
 - leków przeciwnadciśnieniowych zmniejsza skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych.
- Diklofenak zwykle nie wpływa na działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. 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 terapii skojarzonej.

4.6 Cięża i laktacja

Badania przedkliniczne u zwierząt nie wykazały szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży i rozwój płodu, jednak nie można całkowicie wykluczyć ryzyka.

Dlatego produkt leczniczy Naklofen Duo nie powinien być stosowany podczas dwóch pierwszych trymestrów ciąży chyba, że korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. Tak jak w przypadku innych NLPZ stosowanie w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane ze względu na prawdopodobieństwo zahamowania kurczliwości macicy i (lub) przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego.

Tak jak inne NLPZ, diklofenak przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Z tego względu Naklofen Duo nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Naklofen Duo ma łagodny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Pacjenci cierpiący na zawroty głowy i (lub) inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego nie powinni prowadzić pojazdów oraz obsługiwać niebezpiecznych urządzeń mechanicznych.

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Trombocytopenia, leukopenia, anemia (w tym anemia hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym hipotensja i wstrząs)

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: Dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Rzadko: Senność

Bardzo rzadko: Parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenia, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy

Bardzo rzadko: Szumy uszne, zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: Kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego

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, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja

Rzadko: Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunki, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez i perforacją)

Bardzo rzadko: Zapalenie okrężnicy (także krwotoczne oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, choroba Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, języka, zaburzenia w obrębie przelyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Rzadko: Zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby

Bardzo rzadko: Piorunujące zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka

Rzadko: Pokrzywka

Bardzo rzadko: Wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), złuszczające zapalenie skóry, łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, choroba Schönleina i Henocha, świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek, krwiomocz, 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 może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

W razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych należy odstawić produkt leczniczy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy kliniczne ostrego przedawkowania występują pod postacią nasilonych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, nerek i wątroby oraz zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, zaburzenia równowagi, szum w uszach oraz drażliwość; mogą również pojawić się wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce, zaburzenia świadomości, depresja oddechowa, drgawki oraz niewydolność nerek).

Nie ma swoistego antidotum.

Leczenie ostrego zatrucia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) zasadniczo obejmuje stosowanie środków podtrzymujących czynność ważnych dla życia narządów oraz leczenie objawowe. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań jak znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia oddychania.

Wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi nie są pomocne w przyspieszeniu eliminowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), 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. sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego;

Kod ATC: M01AB05.

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 i eliminacja

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

Diklofenak jest niemal w całości metabolizowany w wątrobie, głównie na drodze hydroksylacji i metoksylicacji. 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 m.c. u myszy, od 80 do 196 mg diklofenaku/kg m.c. u szczurów, około 100 mg diklofenaku/kg m.c. u królików oraz 50 mg diklofenaku/kg m.c. u psów. Wartość LD₅₀ u małp wynosiła 3200 mg diklofenaku/kg m.c.

Badania nad przewlekłą toksycznością przeprowadzono u szczurów i psów. Po zastosowaniu stężeń toksycznych, tj. dawek przekraczających 0,5 lub 2,0 mg/kg m.c. (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 m.c./dobę) nie wykazały znaczącego wzrostu częstości występowania nowotworów. Ponadto nie stwierdzono właściwości mutagennych leku.

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 m.c.b.: od 116 do 530 mg/kg m.c. u myszy, od 52 do 240 mg/kg m.c. u szczurów, od 100 do 157 mg/kg m.c. u królików oraz od 42 do 59 mg/kg m.c. 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 m.c./dobę powodowało uszkodzenie przewodu pokarmowego i wątroby. Jednakże u małą uszkodzenie przewodu pokarmowego obserwowano jedynie przy zastosowaniu maksymalnej dawki, tj. 75 mg/kg m.c./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 małą 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 m.c./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 przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/PVC/PE/PVDC/PE/PVC): 20 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu w (2 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4877

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

06.04.2000 r. / 16.05.2008 r. / 14.06.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO