

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТNAKLOFEN[®] gastro-resistant tablets 50 mg

НАКЛОФЕН стомашно-устойчиви таблетки 50 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 стомашно-устойчива таблетка съдържа 50 mg diclofenac sodium (диклофенак натрий).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични индикации**

Заболявания, при които се изисква облекчаване на възпалението и болката:

- Възпалителни ревматични заболявания (ревматоиден артрит, серонегативен спондилоартрит, други артрити)
- Дегенеративен ревматизъм на ставите и гръбначния стълб (остеоритрит)
- Артрити, причинени от кристали на пикочната киселина (подагра и псевдоподагра)
- Извънставен ревматизъм (периартрит, бурсит, миозит, тендинит, синовит)
- Възпалителни или болезнени състояния на мускулно-скелетния апарат

Като аналгетик, при травми на меките тъкани, при стоматологични процедури, след хирургични интервенции.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Възрастни: Първоначално 100 до 150 mg дневно, в зависимост от тежестта на заболяването, напр. една таблетка от 50 mg 2 - 3 пъти дневно.

Обичайната поддържаща доза е 100 mg diclofenac дневно.

При комбинирано лечение с други форми на Naklofen трябва да се вземе предвид общата дневна доза.

При деца над 1-годишна възраст с ювенилен артрит дневната доза е 1 - 3 mg/kg т.т., разделена в 2 до 3 равни приема.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност, по време или непосредствено след хранене.

4.3 Противопоказания

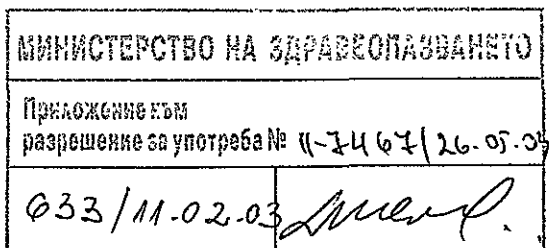
- Активна пептична язва, рецидивиращи язви или кървене от стомашно-чревния тракт (също и в анамнезата)
- Свръхчувствителност към diclofenac или други съставки на лекарството.

Както другите нестероидни противовъзпалителни средства, diclofenac е противопоказан при пациенти, при които предишна употреба на салицилати или други нестероидни противовъзпалителни средства са получили остро влошаване на астма, уртикария или остър ринит.

Diclofenac не трябва да се дава на деца под 1-годишна възраст.

4.4 Предпазни мерки и предупреждения

Пациентите трябва да са предупредени, че както и другите нестероидни противовъзпалителни средства, diclofenac може да предизвика нежелани ефекти с



интензитет, вариращ от леки до сериозни реакции (кървене от стомашно-чревния тракт).

- Пациенти с анамнеза за заболявания на стомашно-чревния тракт, които са лекувани с diclofenac sodium, трябва да се наблюдават внимателно от лекуващия лекар. При такива пациенти diclofenac sodium може да се прилага само по изключение, ако употребата му е абсолютно необходима и оправдава възможния риск. Такива пациенти трябва едновременно да се лекуват с противоязвени лекарства.

Кървенето от стомашно-чревния тракт или язвите/перфорацията, хематемезата и мелената обикновено имат по-сериозни последствия при пациентите в напреднала възраст. Те могат да възникнат по всяко време при лечението, със или без предупредителни симптоми или минала анамнеза. В редките случаи, когато кървене от стомашно-чревния тракт или язва се появят при пациенти, получаващи Naklofen, приложението на лекарството трябва да се преустанови.

- Трябва да се внимава при пациенти с улцерозен колит и болестта на Crohn, тъй като заболяването може да се отключи или да се влоши.
- Не се налага коригиране на дозата при слабо изразено бъбречно увреждане.
- Продължителната употреба на diclofenac sodium може, макар и рядко, да причини сериозни хепатотоксични ефекти. Може да възникне хепатит без продромални симптоми. Поради това се препоръчва на редовни интервали да се изследват чернодробните функционални тестове.
- Внимание е необходимо също и при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, при нарушение на хемостазата, при пациенти с епилепсия и при болни, които се лекуват с антикоагуланти или фибринолитици. Поради ефекта си върху простагландините diclofenac sodium може, както другите нестероидни противовъзпалителни средства, да предизвика бъбречна недостатъчност. Високорискови пациенти са и тези, които имат увредена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност или чернодробно увреждане и други състояния, водещи до намаление на кръвния обем или на бъбречния кръвоток, включително и болни, които употребяват диуретици. Пациентите със значително увредена бъбречна функция трябва да се наблюдават по-внимателно от лицата с нормална бъбречна функция.
- При пациенти, лекувани продължително с diclofenac, трябва периодически да се изследва хемоглобина или хематокрита за признаци или симптоми на анемия.
- Diclofenac увеличава тромбоцитната агрегация. Той е инхибитор на простагландин синтезата и в известна степен повлиява тромбоцитната функция; поради това пациентите, които може да се повлияят неблагоприятно от такова действие, трябва да бъдат наблюдавани внимателно.
- Приложението на diclofenac при пациенти с порфирия трябва да се избягва, поради възможност от клиничен пристъп на заболяването. Механизмът, по който diclofenac предизвиква такива пристъпи, е посредством стимулиране на порфириновия прекурсор делта-аминолевулинова киселина (ALA).
- При инфекциозни заболявания трябва да се имат предвид противовъзпалителния и антипиретичния ефект на diclofenac sodium, тъй като те може да маскират симптомите на тези заболявания.

4.5 Взаимодействия

Едновременната употреба на diclofenac и

- литий или дигоксин може да увеличи серумните им нива



- някои диуретици може, както при другите нестероидни противовъзпалителни средства, да намали диуретичния им ефект
 - калий-съхраняващи диуретици може да увеличи серумните нива на калия
 - ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства повишава риска от нежелани ефекти
 - cyclosporine може да увеличи нефротоксичността на cyclosporine
 - methotrexate увеличава токсичността на methotrexate
 - антихипертензивни лекарства намалява ефективността на антихипертензивните средства
 - сърдечни гликозиди при пациенти може да обостри сърдечната недостатъчност, да намали GFR и да увеличи плазмените нива на гликозидите
 - mifepristone може да намали ефекта на mifepristone
 - хинолонови антибиотици може да увеличи риска от гърчове; това може да се наблюдава при болни със или без минала анамнеза за епилепсия или гърчове
- Diclofenac обикновено няма ефект върху активността на пероралните антидиабетични средства или антикоагулантите; въпреки това се препоръчва внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки че няма данни за тератогенен ефект на diclofenac, той трябва да се прилага при бременни жени, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Както и при другите нестероидни противовъзпалителни средства, употребата на diclofenac особено не се препоръчва по време на последното тримесечие на бременността. Въпреки че само малки количества diclofenac се екскретират в кърмата при човека, приложението на това лекарство по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни никакви значими ефекти на diclofenac върху способността за шофиране на моторни превозни средства или работа с машини.

4.8 Нежелани ефекти

Стомашно-чревни ефекти

Стомашно-чревните ефекти на diclofenac sodium, особено тези от горните отдели на стомашно-чревния тракт, може да се появят при около 20% от пациентите. Най-честите нежелани ефекти са гадене, диария, запек, коремна болка, диспепсия и метеоризъм. При 3% от пациентите нежеланите ефекти налагат преустановяване на лечението. По-сериозните нежелани ефекти като кървене, язви или перфорации се наблюдават при около 1% от болните, лекувани с лекарството в продължение на 3 до 6 месеца. Тези ефекти може да имат внезапно начало и пациентът трябва да е предупреден за възможността от възникването им.

Има съобщения за отделни случаи на нежелани ефекти от страна на долните отдели на стомашно-чревния тракт, включително неспецифичен хеморагичен колит и рецидив или влошаване на улцерозен колит или болестта на Crohn, панкреатит, глосит, ларингеални лезии и афтозен стоматит.

Ефект върху централната нервна система

Главоболие и замаяване се появяват при около 1 до 9% от пациентите. Други нежелани ефекти като световъртеж, депресия, безсъние, умора, тревожност, раздразнителност или сънливост, парестезия, дезориентация, психотични реакции, тремор и нарушения на зрението се появяват рядко (честота под 1%).

Бъбречни ефекти

Рядко: бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, хематурия (честота под 1%).

Отделни случаи: интерстициален нефрит, нефротичен синдром, папиларна некроза или протеинурия.

Чернодробни ефекти

Рядко: жълтеница, асимптомен хепатит, остър хепатит, хроничен активен хепатит, хепатоцелуларна некроза, холестаза (честота под 1%).

Отделни случаи: фулминантен хепатит.

Ефекти върху кожата и реакции на свръхчувствителност

Обрив или екзантем се появяват при 1-3% от пациентите. Рядко (при под 1% от пациентите) може да възникне сърбеж или уртикария.

Отделни случаи: фоточувствителност, анафилактични реакции (bronхоспазъм, ангиоедем, анафилактичен шок)

Сърдечно-съдови ефекти:

При 3 до 9% от пациентите може да се наблюдават задръжка на течности и оток. Други нежелани ефекти като сърцебиене, болка в гръдния кош и хипертония се появяват рядко.

Ефекти върху хемопоезичните органи

Отделни случаи: анемия, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза.

4.9 Предозиране

Клинични признаци на предозиране: гадене, повръщане, болка в епигастриума, замайване, шум в ушите и раздразнителност, възможна е появата на хематемеза, мелена, нарушения на съзнанието, респираторна депресия, гърчове и бъбречна недостатъчност.

В случай на поглъщане на голям брой таблетки, трябва да се предизвика повръщане, последвано от стомашна промивка и прилагане на активен въглен.

Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Diclofenac sodium е нестероидно противовъзпалително средство с аналгетично, противовъзпалително и антипиретично действие. Основният му механизъм на действие и на нежелани ефекти е инхибирането на активността на ензима циклооксигеназа и в резултат на това инхибирането на продукцията на простагландини, простаглицлинови и тромбоксанови продукти. Съобщава се, че по време на лечение с diclofenac sodium са установени намалени нива на различни простагландини в урината, стомашната лигавица и синовиалната течност.

През двадесетте години, през които лекарството е на пазара, ефективността на diclofenac sodium е доказана в много клинични изпитвания и в клиничната практика.

Когато се дава в терапевтични дози, diclofenac sodium практически няма ефект върху времето на кръвене.

При продължително лечение аналгетичният ефект на diclofenac sodium не се намалява.



5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение резорбцията на diclofenac надхвърля 90%; бионалчиността на diclofenac е само около 60% от резорбираната доза поради ефекта на първо преминаване през черния дроб.

Мястото на резорбция на diclofenac е в дуоденума и тънките черва; поради това наличието на храна намалява скоростта на резорбция, проявяващо се със забавяне и намаление на максималните плазмени нива, докато степента на резорбция остава непроменена. При продължително лечение обаче приемът на храна няма ефект върху плазмените нива на diclofenac.

Разпределението на diclofenac в човешкия организъм не е напълно изяснено. Над 99% от diclofenac се свързват с плазмените протеини, предимно с албумините. Diclofenac лесно дифундира в синовиалната течност, където достига 60 до 70 % от плазмените нива. Три до 6 часа след приложението синовиалните концентрации на лекарството и неговите метаболити са по-високи отколкото тези в плазмата. Diclofenac се екскретира по-бавно от синовиалната течност, отколкото от плазмата.

Биологичното време на полуелиминиране на diclofenac е 1 до 2 часа. При лека бъбречна или чернодробна дисфункция то остава непроменено.

Приблизително 70% от diclofenac се екскретират с урината под формата на фармакологично неактивни метаболити, които се образуват след метаболизирането му в черния дроб (хидроксилиране и конюгация). Само 1% от лекарството се екскретира в неметаболизирана форма.

Остатъкът от лекарството (30%) се екскретира в урината и фекалиите.

Фармакокинетиката не се променя при пациенти в напреднала възраст и при тях може да се използват стандартните дози за възрастни. Diclofenac обаче трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, тъй като те обикновено са по-чувствителни към нежеланите ефекти. По-специално, препоръчва се да се използва най-ниската ефективна доза при крехки болни в напреднала възраст или при болни с ниско телесно тегло.

Diclofenac няма ефект върху бъбречната функция на нормални лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от проучванията на острата токсичност показват относително висока токсичност на diclofenac sodium след перорално, интраперитонеално, интравенозно или подкожно приложение на опитни животни. Стойностите на LD₅₀ са били под 500 mg/kg за повечето видове: за мишки (116-530 mg/kg), плъхове (52-240 mg/kg), зайци (>100-157 mg/kg) и кучета (42-59 mg/kg). Плъховете и кучетата изглеждат са по-чувствителни към токсичното действие на diclofenac sodium от другите видове.

Продължителното перорално приложение на diclofenac sodium индуцира токсични ефекти от страна на стомашно-чревния тракт и черния дроб при плъхове, третирани с дози до 16 mg/kg дневно. Напротив, при маймуните rhesus стомашно-чревни лезии се съобщават само при най-високите приложени дози, т.е. 75 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца. Видовите разлики в токсичността изглеждат са свързани с различните метаболитни пътища на лекарството. Подчертава се, че метаболитните пътища на diclofenac при човека и маймуните rhesus са подобни.

Репродуктивните изследвания не показват данни за тератогенност при мишки, плъхове и зайци, но лекарството може да предизвика майчина и фетална токсичност в дози до 20 mg/kg дневно. Инхибирането на синтезата на простагландините дължащо се на diclofenac, може да удължи гестацията.

Diclofenac не е индуцирал мутагенност и не е показал канцерогенни ефекти.



In vitro и *in vivo* изследвания показват, че лекарството може да предизвика фототоксичност.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose, propylene glycol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, maize starch, povidone, colloidal silicagel, magnesium stearate, iron oxide (E172), titanium dioxide, talc, methacrylic acid copolymer.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се пази от влага. Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC фолио): 20 стомашно-устойчиви таблетки.

6.6 Указания за приготвяне/употреба

Не е приложимо.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

20 ноември, 1998 г.

