# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диклоневровит твърди капсули

Dicloneurovit capsules, hard

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа активните вещества:

Диклофенак натрий / Diclofenac sodium 50,00 mg

Тиаминов хидрохлорид (витамин B1) /Thiamine hydrochloride (Vitamin B1) 50,00 mg

Пиридоксинов хидрохлорид (витамин В6) /Pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) 50,00 mg

Цианокобаламин (витамин B12)/Cyanocobalamin (Vitamin B12) 0,25 mg

Помощни вещества c известно действие: в състава на желатиновата капсула азобагрилата понсо 4R (Е124) и брилянтно черно BN (Е151).

Една капсула съдържа 3,613 mg натрий.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Тяло цвят бордо и светло жълто-кафяво капаче.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Диклоневровит се използва при възрастни срещу болка при възпалителни и ревматични заболявания, като например:

* Хроничен полиартрит;
* Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев);
* Остеоартроза;
* Спондилоартроза;
* Невралгия като цервикален синдром, лумбаго, ишиас.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Настъпването на нежелани ефекти, свързани с прилагане на лекарствения продукт, може да се избегне чрез използване на най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време.

За да остане пациента свободен от нежелани реакции е необходимо рискът да бъде сведен до минимум (вж. точка 4.4).

Дозировката трябва да се адаптира към клиничната картина за всеки пациент. Дневната доза трябва обикновено да бъде разделена на два или три приема.

В зависимост от тежестта на заболяването, **препоръчителната доза е 1 или от 1 до 3 пъти по 1** твърда капсула, съответстваща на 50 до 150 mg диклофенак дневно.

*Възрастни и юноши над 18-годшина възраст*

Препоръчителната начална доза е 100-150 мг (еквивалентно на три пъти дневно по 1 капсула).

Като поддържаща доза обикновено е достатъчно 1 -2 пъти дневно по 1 капсула. Максималната доза от 3 капсули на ден не трябва да се надвишава.

*Пациенти с бъбречно увреждане*

Специални препоръки за дозиране не са проучвани. При пациенти с тежко бъбречно увреждане диклофенак е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Специални препоръки за дозиране не са проучвани. При пациенти стежко чернодробно увреждане диклофенак е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

При пациенти в старческа възраст е необходимо повишено внимание, поради възможните съпътстващи заболявания или тегло, по-ниско от нормалното.

Препоръчително е използването на най-ниската ефективна доза при възрастни пациенти, особено при немощни пациенти с ниско телесно тегло. Пациентите трябва да са под наблюдение за опасност от гастро - интестинално кървене по време на терапия със НСПВС. (вж. точка 4.4).

*Деца и юноши под 18- годишна възраст:*

Диклоневровит твърди капсули не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години (виж раздел 4.3).

*Път на въвеждане*

За перорално приложение.

Да се взема по време на хранене или непосредствено след храна.

Капсулите трябва да се гълтат цели (не трябва да се дъвчат) с достатъчно количество течност.

*Продължителност на лечението*

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в раздел 6.1.
* Пациенти показали реакции на свръхчувствителност (астма, ангиоедем, уртикария или остър ринит) към ибупрофен, аспирин или други НСПВС.
* Както и другите нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) диклофенак е противопоказан при пациенти, при които прилагането на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, е предизвикало или е засилило астма, уртикария или остър ринит.
* Активни стомашни или чревни язви, кървене или перфорация.
* Рецидивираща пептична язва или кървене (два или повече епизода на доказана язва или кървене в историята).
* Стомашно-чревно кървене или перфорация - предизвикана от лечение с НСПВС - в историята.
* Хематологични заболявания (например, кръвни нарушения, увреждане на костния мозък, порфирия, хеморагична диатеза).
* Мозъчно-съдов кръвоизлив.
* Остро тежко кървене.
* Тежка чернодробна, тежка бъбречна или тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).
* В третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).
* Деца и юноши под 18-годишна възраст (поради високото съдържание на витамини от група B

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи: Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за овладяване на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вж. т. 4.2. Дозировка и начин на приложение и по-долу посочените гастро- интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Поради липса на доказателство за синергичен ефект и вероятността от адитивни нежелани реакции, едновременната употреба на диклоневровит и системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

*Гастпро-интестинални ефекти*

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС, включително диклофенак. Те могат да се появят със или без предупредителни симптоми или без сериозни стомашно-чревни заболявания в предхождащата анамнеза, по всяко време в течение на терапията. Обикновено имат по-сериозни ефекти при пациенти в старческа възраст.

Когато се съобщава за стомашно-чревно кървене или улцерация при пациенти, приемащи диклофенак, лечението трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се изисква стриктно наблюдение и специално внимание при употребата на диклофенак при пациенти със симптоми, предполагащи наличието на стомашно-чревно заболяване или с анамнеза за язвена болест на стомаха или червата, кървене или перфорация (вж. точка 4.8).

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация е по-висок с повишаване на дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с възможно най-ниската ефективна доза.

Повишено внимание е необходимо при пациенти на съпътстваща терапия с ниски дози ацетилсалицилова киселина или комбинирана терапия с протективни лекарства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), които биха могли да увеличат гастроинтестиналния риск ( виж точка 4.5).

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), особено в началото на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от язва или кървене, като например перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

Когато става въпрос за стомашно-чревно кървене или язва при пациенти, приемащи диклофенак, лечението трябва да се преустанови. НСПВС трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като състоянието им може да влоши (вж. точка 4.8).

*При пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст е необходимо повишено внимание, тъй като терапия с НСПВС води до повече нежелани ефекти, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които може да бъдат фатални.

Особено внимание се препоръчва при изтощени възрастни пациенти и такива с ниско тегло се препоръчва най-ниската ефективна доза (вж. точка 4.2).

*Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти*

За пациенти с анамнеза за хипертония и / или лека до умерена конгеетивна сърдечна недостатъчност е важно да се осигури подходящо наблюдение и съвет по време на лечение с НСПВС, тъй като има съобщения за задържане на течности и оток.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак особено във висока доза (150 мг дневно) и при продължително лечение може да бъде свързана с леко повишаване на риска от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4)

За да бъде ограничен до минимум потенциалния риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти с НСПВС, особено при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори, следва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/ или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка. Такава преценка трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

*Кожни реакции*

При лечение с НСПВС много рядко са докладвани тежки кожни реакции, някои от които с фатален изход, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Синдром на Stevens - Johnson и токсична епидермална некролиза (вижте точка 4.8). Най-висок риск от такива реакции са докладвани в началото на терапията, реакцията настъпва в повечето случаи в рамките на първия месец от лечението. Терапията с диклофенак трябва да се преустанови веднага с първата поява на такъв симптом.

Както при лечение с останалите НСПВС, диклофенак рядко може да предизвика алергични реакции, включително анафилактични / анафилактоидни реакции, без дори пациентите да са лекувани преди това с диклофенак.

*Черен дроб*

Внимателно клинично наблюдение е необходимо при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като тяхното състояние може да се влоши. Както и при други НСПВС, диклофенак може да доведе до увеличаване стойностите на един или повече чернодробни ензими. При продължителна употреба на диклофенак проследяването на чернодробната функция се препоръчва като предпазна мярка. Ако чернодробна дисфункция персистира или се влошава, и при наличие на клинични признаци и симптоми, които показват, заболяване на черния дроб, или други прояви (напр. еозинофилия, обрив, и т.н.) диклофенак трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи без продромални симптоми. Внимание е необходимо при използване на диклофенак при пациенти с чернодробна порфирия, тъй като може да провокира пристъп.

*Бъбречни ефекти*

Тъй като има съобщения за задържане на течности и оток, свързани с лечение с НСПВС, включително диклофенак, особено внимание е необходимо при пациенти с нарушена сърдечна или бъбречна функция, при пациенти с анамнеза за хипертония, при пациенти в старческа възраст, при пациенти, получаващи едновременно диуретици или други лекарства с потенциално въздействие върху бъбречната функция (вж. също "Сърдечно-съдови и мозъчно- съдови ефекти").

При пациенти с хиповолемия в извънклетъчното пространство, независимо от причината, например преди или след големи хирургични интервенции, се изисква специално внимание, поради възможни *усложнения.* Като предпазна мярка, в такива случаи, се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Рискът от нежелани бъбречни ефекти се увеличава, когато диклофенак и АСЕ инхибитори се използват едновременно (вж. точка 4.5).

*Хематологични ефекти*

Както и при другите НСПВС, при продължително лечение с диклофенак, проследяването на кръвната картина е препоръчително.

Обърнете специално внимание (мониторинг) за коагулационни нарушения и тромбецитопения (вж. също точка 4.3). Подобно на други НСПВС, диклофенак в по-високи дози също може временно да инхибира тромбоцитната агрегация.

*На централната нервна система*

Изисква се специално внимание при пациенти с тежки психични заболявания, епилепсия и паркинсонизъм (вж. също точка 4.8, заболявания на нервната система).

При дълготрайна терапия (6-12 месеца) с дневни дози над 50 мг витамин В6, както и при краткосрочно приложение (над 2 месеца) на дози над един грам витамин В6 дневно се наблюдават невропатии. При появата на признаци на периферна сензорна невропатия (парестезия) дозата да се преразгледа и при необходимост приемът да се спре.

*Астма / свръхчувствителност / имунна система*

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, оток на носната лигавица (например, назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични респираторни инфекции (по- специално симптоми подобни на алергичен ринит) реакциите при прилагане на НСПВС могат да бъдат обостряне на астмата (т.нар непоносимост към аналгетици / аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария и са по-чести, отколкото при други пациенти. При тези пациенти са препоръчителни специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това също се прилага към пациенти алергични към други вещества, получаващи кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Както и другите НСПВС, диклофенак може да предизвика алергични реакции, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, въпреки, че лекарството не е прилагано преди. Пациентите трябва да бъдат информирани, че те могат да получат реакции на свръхчувствителност като: оток на лицето, оток на дихателните пътища (напр. оток на ларинкса), задух, астма, тахикардия, кожни реакции (зачервяване, обрив, уртикария, пруритус) и / или кръвното налягане, и ако това се случи, те трябва да спрат да приемат / лекарството и незабавно да се потърсят медицинска помощ.

Специално внимание се изисква при пациенти със системен лупус еритематозус и смесено заболяване на съединителната тъкан. Съобщени са симптоми на асептичен менингит със скованост на врата, главоболие, гадене, повръщане, треска и нарушено психическо състояние (вж. Раздел 4.8, заболявания на нервната система).

*Обща информация*

Фармакодинамичните свойства на диклофенак може да маскират симптомите на инфекция (напр. болка). Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите — дали болката е постоянна или се влошава или други признаци на възпаление: влошаване общото състояние, както и появата на висока температура по време на лечението, в такъв случай, незабавно да се потърси медицинска помощ.

*Предизвикано от аналгетици главоболие*

При дългосрочна висока доза, може да възникне неправилна употреба на болкоуспокояващи, приемани заради главоболие, което не може да се третира с повишени дози на лекарството. Пациентите трябва да бъдат информирани за това, ако е необходимо.

*Аналгетици*

*Едновременно прилагане на диклофенак с обичайно използваните болкоуспокояващи* лекарства, особено, с комбинация от различни аналгетични лекарства може да доведе до трайно увреждане на бъбреците и риск от бъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това, ако е необходимо.

*Лаборатории изследвания*

В зависимост от продължителността на лечение с диклофенак е необходимо да се контролират серумните нива, алкално-киселинното равновесие и водния баланс, активността на чернодробните ензими, бъбречната функция, кръвната картина, кръвосъсирването и тест за окултни кръвоизливи.

Нивото на кръвната захар трябва да се проследява при едновременно приложение с перорални антидиабетни лекарства.

При едновременното прилагане с калий - съхраняващи диуретици трябва да се следят нивата на серумния калий. При едновременното приложение с антикоагуланти трябва да бъде контролирано кръвосъсирването.

При прием на витамин В12, в клиничната картина и в лабораторните параметри на фуникуларна миелоза или пернициозна анемия може да се повлияе специфичността на теста.

За повече препоръки, вижте точка 4.5.

По отношение на фертилитета при планирана бременност, вижте точка 4.6

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинираното лечение на Диклоневровит с други лекарства, може да доведе до понижаване или повишаване на неговия терапевтичен ефект.

***Следните взаимодействия трябва да се имат предвид:***

***Други НСПВС***

Едновременното приложение на диклофенак и други НСПВС може да доведе до увеличаване на нежеланите реакции от страна на гастро-интестиналния тракт, особено повишен риск от стомашно-чревно кървене или язва, *виж* раздел 4.4 (комбинацията не се препоръчва).

***Ацетилсалицилова киселина***

Едновременното приложение на диклофенак и ацетилсалицилова киселина може да доведе до намаляване на серумните концентрации и има увеличен риск на стомашно-чревни нарушения, и не се препоръчва комбинирано прилагане.

***Сърдечни гликозиди*** (например дигоксин) при едновременна употреба, диклофенак може да повиши техните кръвни нива. Препоръчва се проследяване на серумните нива на дигоксин (ако е подходящо може да се коригира дозата).

***Хинолонови антибактериални лекарствени продукти***

Докладвани са отделни случаи на гърчове при едновременно прилагане на диклофенак и хинолонови антибактериални лекарства (комбинацията не се препоръчва).

***Зидовудин***

Има съобщения за удължаване на времето на кървене при едновременна употреба.

***Мифепристон***

НСПВС използвани 8-12 дни след приложението му могат да намалят неговата ефективност.

***Кортикостероидите*** повишават риска от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4)

***Антикоагуланти и антитромбоцитни средства***

Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене. Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва

внимателно наблюдение на такива пациенти.

***Фенитоин***

При едновременно приложение на диклофенак и *фенитоин* се препоръчва контрол на плазмените нива на фенитоин, поради очакваната увеличена експозиция на фенитоин (ако е подходящо може да се коригира дозата).

***Селективни инхибитори*** на обратното захващане на серотонина (SSRI), при едновременно прилагане с диклофенак, увеличават риска от стомашно-чревни кръвоизливи (вж. точка 4,4).

***Моклобемид***

Едновременната употреба с МАО - инхибитори (моклобемид) може да предизвика усилване на нежеланите лекарствени реакции.

***Литий***

При едновременна употреба диклофенак може да увеличи кръвните нива на литий. Препоръчва се проследяване на нивата на литий, където е подходящо се препоръчва коригиране на дозата.

***Мощни инхибитори на CYP2C9***

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на диклофенак с мощни инхибитори на CYP2C9 (като сулфинпиразон и вориконазол), които значително повишават плазмените нива на диклофенак чрез инхибиране метаболизма на диклофенак. Препоръчва се проследяване и намаляване на дозата на диклофенак.

***Лекарства, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия***

Съпътстващо лечение с *калий - съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус* или

***триметоприм*** може да се асоциира с увеличени нива на серумния калий и хиперкалиемия. Това налага проследяване на нивата на калий (виж точка 4.4).

***Триамтерен*** може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност при едновременно прилагане с диклофенак.

***Диуретици или антихипертензивни лекарствени продукти***

Както и при другите НСПВС, диклофенак, при едновременно приемане с диуретици или антихипертензивни лекарства (като бета- блокери, АСЕ- инхибитори) може да доведе до отслабване на антихипертензивния им ефект. Такива комбинации трябва да се използват с повишено внимание, необходимо е редовно проследяване на кръвното налягане, особено за пациентите в старческа възраст. Препоръчително е пациентите да приемат достатъчно течности. Увеличен е и риска от нефротоксичност, необходимо е проследяване на бъбречната функция (Виж точка 4.4).

***Метотрексат***

Диклофенак може да инхибира тубулната бъбречна екскреция на метотрексат.

Препоръчва се внимание при употребата на НСПВС, в период по-малък от 24 часа, преди или след лечение с метотрексат. Тази употреба може да доведе до увеличаване кръвните нива на метотрексат и повишаване на неговите токсични ефекти.

***Циклоспорин***

Подобно на другите НСПВС, диклофенак може да засили нефротоксичността на циклоспорин, поради ефекта му върху бъбречните простагландини. При пациенти, лекувани с циклоспорин, диклофенак трябва да бъде предписван в по-писки дози. Препоръчва се проследяване на чернодробната и бъбречната функция.

***Такролимус***

При едновременна употреба е налице е повишен риск от бъбречно увреждане.

***Антидиабетни лекарствени продукти***

Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на диклофенак и перорални антидиабетни лекарства. Съобщени са отделни случаи на хипергликемичен или хипогликемичен ефект. Препоръчва се проследяване нивата на кръвната захар.

**Холестирамин, колестипол**

Тези лекарства могат да предизвикат забавяне или намаляване на усвояването на диклофенак. Препоръчва се диклофенак да бъде приеман 1 час преди или 4-6 часа след прилагането на тези лекарства.

**Триметоприм**

Може да се повиши риска от хиперкалиемия, препоръчва се проследяване нивата на калий.

**Алкохол**

Употребата на алкохол по време на лечение с диклофенак повишава риска от стомашно-чревно кървене. Да се избягва комбинацията.

**Едновременно приемане на тиамин с:**

* **5 - флуороурацил** води до конкурентно инхибиране на фосфорилирането на тиамин до тиамин пирофосфат - инактивиране на тиамин.
* **Антиацидите** намаляват абсорбцията на тиамин.
* **Диуретиците**, например Фуроземид, инхибират тубулната резорбция и по този начин се увеличава отделянето на тиамин по време на лечението.
* **Алкохол, черен чай** намаляват усвояването на тиамин.
* **Стабилизирани напитки** (например вино) водят до изчерпване на тиамин.

**Комбинация от пиридоксин** с:

* **L- Dopa** води до намаляване на ефекта лекарството.
* **Антагонисти на пиридоксин** (например, изониазид, хидралазин, D - пенициламин или циклосерин) - приемането им води до повишена нужда от пиридоксин.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### ***Бременност:***

*Диклофенак*

Инхибирането на синтеза на простагландини, може да окаже негативно влияние на бременността и / или ембрио-феталното развитие. Данните от епидемиологичните изследвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез в периода на ранната бременност. Смята се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечението. Абсолютният риск от сърдечно-съдови аномалии се повишава от по-малко от 1% до 1,5%.

Смята се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечението.

При опити върху животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез повишава пре -и пост-имплантационната загуба и ембриофеталната смъртност.

В допълнение се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови малформации през периода на органогенезата при животни, получавали инхибитор на простагландиновия синтез.

През първия и втория триместър на бременността, диклофенак не трябва да се прилага, освен, ако това е крайно необходимо. Ако диклофенак се приема от жена, която планира да забременее, или ако е в първия или втория триместър на бременността, дозата, трябва да бъде възможно най- ниска, и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка. По време на третия триместър на бременността всеки инхибитор на простагландиновия синтез може да изложи плода на следните рискове:

* кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
* Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност олигохидрамниоза;

Майката, в края на бременността и новороденото:

* възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект може да настъпи дори при много ниски дози;
* потискане на маточните контракции, като резултат забавено или продължителна раждане.

*Eтo защо, диклофенак е противопоказан по време на третия триместър на бременността*.

*Тиамин (витамин В1), пиридоксин (витамин В6) и иианокобаламин (витамин В12).* които се намират в тази комбинация значително надвишава препоръчваната дневна доза при бременни жени. Следователно, това лекарство не трябва да се използва по време на първите два триместъра на бременността.

### ***Кърмене***

Тиамин (витамин В1), пиридоксин (витамин В6) и цианокобаламин (витамин В12), както и малки количества от диклофенак, се излъчват в майчиното мляко. Това лекарство не трябва да се употребява от кърмещи жени, за да се избегнат нежелани ефекти върху кърмачето.

### ***Фертилитет***

*Диклофенак*

Простагландините играят важна роля в овулацията, имплантацията и васкуларизацията на плацентата. Както при други НСПВС употребата на диклофенак може да повлияе фертилитета и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

При жени, които имат трудности със забременяването или провеждат изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване на терапията с диклофенак.

Няма данни за въздействието на Витамини B1, В6 и В12 върху фертилитета.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти които имат зрителни смущения, чувстват замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат НСПВС, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Класифицирането на нежеланите лекарствени реакции се основава на информацията за тяхната честота:

Много чести (повече от 1/10 лекувани пациенти); Чести (от 1 до 10/100 пациенти), Не чести (от 1 до 10/1 000 пациенти), Редки (от 1 до 10/10 000 пациенти), Много редки (по-малко от 1/10 000), С неизвестна честота (Честотата не може да бъде изчислена от наличните данни).

По отношение на **диклофенак** най-често наблюдаваните странични ефекти са свързани **със**

Стомашно-чревния тракт: Пептична язва, перфорация или стомашно-чревно кървене - понякога фатални, особено при по-възрастни хора. Гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, флатуленция, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на улцерозен колит и болестта на Крон се определя от употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (вж. също точка 4.4).

По-рядко е наблюдаван гастрит.

Оток, хипертония и сърдечна недостатъчност са съобщени във връзка с лечение с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно) и като част от продължително лечение може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4),

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции, получени при краткосрочна или дългосрочна терапия с диклофенак:

***Инфекции и паразитози***

*Много рядко* по време на употребата на НСПВС са описани възпаления, причинени от инфекции. Това вероятно е свързано с механизма на действие на НСПС.

***Нарушения на кръвта и лимфната система***

Много редки: тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза.

***Нарушения на имунната система***

Редки: Реакции на свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (включително хипотония и шок).

Много редки: ангионевротичен оток (включително оток на лицето).

***Психични нарушения***

Много редки: дезориентация, депресия, безсъние, кошмари, раздразнителност, психотични реакции

***Нарушения на нервната система***

Чести: главоболие, световъртеж, умора, сънливост

Много редки: сетивни нарушения, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, нарушения на вкуса, мозъчно-съдови инциденти

С неизвестна честота: дългосрочното използване (повече от 6-12 месеца) на дози, по-високи от 50 mg витамин В6 може да предизвика периферна сензорна невропатия.

***Нарушения на очите***

Нечести: зрителни нарушения (замъглено или двойно виждане)

***Нарушения на ухото и лабиринта***

Редки: преходно увреждане на слуха, шум в ушите

***Сърдечни нарушения***

Много редки: сърцебиене, болка в гърдите, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда

***Съдови нарушения***

Много редки: хипертония, васкулит

***Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения***

Редки: астма (включително диспнея)

Много редки: Пневмония

***Стомашно-чревни нарушения***

Много чести: гадене, повръщане, диария, незначителна загуба на кръв

Чести: диспепсия, коремна болка, метеоризъм, загуба на апетит

Редки: гастрит, хематемеза, стомашно-чревно кървене, кървава диария, мелена, стомашно- чревна язва (с или без кървене и перфорация).

Много редки: колит (включително кървене и възпаление на дебелото черво и усилване на улцерозен колит или болест на Крон), запек, стоматит (включително язвен стоматит), глосит, езофагеални лезии, диафрагмално чревно заболяване (при употреба на перорални лекарствени форми), панкреатит

С неизвестна честота: исхемичен колит

***Хепатобилиарни нарушения***

Чести: нарушена чернодробна функция (повишение на серумните трансаминази)

Нечести: хепатит, жълтеница, увреждане на черния дроб

Много редки: фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност

***Нарушения на кожата и подкожната тъкан***

Чести: обрив, сърбеж

Нечести: уртикария

*Много редки:* Булозни кожни реакции, екзема, еритема, еритема мултиформе, синдром на Stevens - Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, алопеция, фоточувствителност, пурпура, алергична пурпура.

***Нарушения на бъбреците и пикочните пътища***

*Много редки:* Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, папиларна некроза

***Нарушения на възпроизводителната система и гърдата***

*Много редки:* импотентност

***Общи нарушения и състояния на мястото на приложение***

*Редки:* оток

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, където е уместно, за следните симптоми на потенциално опасни странични ефекти:

* Прекъсване на приема на лекарството и да се потърси незабавно медицинска помощ при: Разстроен стомах, киселини в стомаха или болка в областта на корема
* Повръщане на кръв, черни на цвят изпражнения или кръв в урината
* Кожни реакции, като обрив или сърбеж
* Затруднено дишане, хрипове или задух, отоци в областта на главата
* Пожълтяване на кожата или очите
* Тежка умора със загуба на апетит
* Постоянно възпалено гърло, афти в устата, умора или треска
* Кървене от носа или кожата
* Подуване на лицето, стъпалата или краката
* Намалена диуреза с тежка умора
* Силно главоболие или скованост на врата
* Болка в гърдите
* Помътняване на съзнанието

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. “Дамян Груев” № 8, 1303 София тел.:+359 28903417 уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

***Симптоми***

*Диклофенак*

Клиничната картина на предозиране на диклофенак не е типична. Могат да се появят симптоми на предозиране: повръщане, гастроинтестинални кръвоизливи, диария, замаяност, тинитус, гърчове. При значително предозиране са възможни: остра бъбречна недостатъчност и увреждане на черния дроб, както и респираторна депресия и цианоза.

*Витамин В1* (тиамин) има широк терапевтичен спектър. Много високи дои (над 10g) имат

ганглий - блокиращ ефект и потискат предаването на нервните импулси.

*Витамин В6* Токсичният потенциал на витамин В6 се счита за много нисък. Въпреки това, дългосрочната употреба (повече от 6-12 месеца) на дневни дози над 50mg витамин B6 може да причини периферна сензорна невропатия. Продължителната употреба на витамин В6 - над 2 месеца на доза от 1 g на ден може да предизвика невротоксични странични ефекти.

Прилагането на повече от 2 g дневно може да причини невропатия с атаксия и сензорни нарушения, церебрални конвулсии с промени в ЕЕГ и при отделни случаи хипохромна анемия и себореен дерматит.

*Витамин В12* След парентерално прилагане на високи дози (в редки случаи след перорално приложение) са съобщени алергични реакции, екзематозни кожни лезии и доброкачествена форма на акне.

***Терапевтични мерки***

*Диклофенак*

Специфичен антидот не съществува. Лечението при предозиране е симптоматично за контрол на жизнените функции.

Отстраняването на остатъци от лекарството чрез стомашна промивка, приемането на активен въглен и лаксатив. Лечението на усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревно дразнене и респираторна депресия е също поддържащо и симптоматично.

Неуспехът на конкретни мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия вероятно се дължи на високата степен на свързване с протеините на нестероидните противовъзпалителни лекарства.

Прилагането на активен въглен, както и изпразване на стомаха (повръщане, стомашна промивка) може да се счита за ефективна мярка след поглъщане на потенциално токсично количество.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Нестероидни противовъзпалителни и противоревматични средства, Производни на оцетната киселина и свързани вещества, Диклофенак, комбинация АТСкод: М01АВ55

Диклоневровит е комбинация от диклофенак натрий, и три невротропни витамина - В1, B6 и В12

***Механизъм на действие***

Диклофенак натрий е нестероидно вещество с изявени противоревматични, противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. Инхибирането на простагландиновия синтез, доказан експериментално, се счита за основа на механизма му на действие. Простагландините имат съществена роля в причината за възпалителните процеси, болката и повишената температура. Противовъзпалителните свойства на диклофенак натрий се характеризират е антиревматичен, аналгетичен и антипиретичен ефект, намаляване на сутрешната скованост и подуване на ставите, и подобрение на функционалния капацитет. При посттравматични и постоперативни възпалителни състояния, повлиява спонтанната болка и болката при движение. Намалява болезнената оточност.

Комбинацията с В витамини повишава аналгетичния ефект на диклофенак натрий. Витамините от група В влизат в състава на ензими, които катализират реакциите при метаболизма на въглехидратите, мазнините и белтъчините.

Физиологичните функции на витамин B1 са многостранни. След резорбцията си той се превръща в организма в тиаминов пирофосфат, който е кофактор на енизма карбоксилаза участващ в декарбоксилирането на пирогроздената и α-кетоглутаровата киселина. Тва е причината витамин В1, да се изразходва усилено при консумацията на въглехидрати. Той има отношение към дейността на нервната и нервно-мускулната система, като улеснява процесите на биосинтеза на основния медиатор ацетилхолин и потиска активността на ензима холинестераза, който го разгражда. Недостигът му води до натрупване на млечна и пирогроздена кислеина, което може да предизвика полиневрити, заболяването бери-бери, енцефалопатия на Вернике, синдром на Korsakoff, полиневропатия, нарушения на сърдечната дейност, гастро-интестинални нарушения (улцерозен колит, хронична диария).

Физиологичните функции на витамин В6 като коензим, обхващат участието му в няколко метаболитни трансформации на аминокиселините - декарбоксилиране, трансаминиране и рацемизиране, както и ензимни превръщания на метаболизма на сулфат-съдьржащите и хидроксиаминокиселините. Взема участие в превръщането на триптофан в 5- хидрокситриптамин, в синтеза на допамин, норадреналин, адреналин, хистамин и ГАМК. Превръщането на метионин в цистеин също зависи от витамина. Той взема участие и в регулацията на функциите на черния дроб и нервната система, засилва ертитропоезата, при някои форми на анемия. Недостиг на витамин В6 може да се развие при недостатъчно приемане с храната, при нарушена чревна резорбция, при приемане на лекарства, които са негови антагонисти, при лъчева терапия. Симптомите на недостиг на витамин В6 са себорея-подобни лезии в областта на очите, носа, глосит, стоматит, периферен неврит, гърчове (ниска концентрация на гама аминокиселина), много рядко анемия.

Физиологична роля на активните коензими на витамин В12 — метилкобаламин и 5- деоксиаденозинкобаламин е съществена за растежа на клетката и репликацията. Метилкобаламина е необходим за формирането на метионин и неговите деривати S- аденоилметионин от хомоцистеин. Участва в процесите на трансметилиране и пренос на водородни катиони при синтезата на холин, метионин, креатинин и нуклеинови киселини. Витамин В12играе важна роля в процесите на кръвообразуване (особено в съзряването на еритроцитите). При недостиг на витамин В12фолатите се поемат от метилтетрахидрофолата и се създава дефицит на фолати за другите интрацелуларни форми на фолиевата киселина, необходими за еритроцитното съзряване. Оказва благоприятно въздействие върху функциите на черния дроб и нервната система. Недостиг на витамин В12 се проявява в хемопоетичната и нервната система. Хемопоезата става неефективна, като еритропоезата е мегалобластна, а при тежки случаи се развива панцитопения. В нервната система могат да настъпят невъзвратими увреждания - демиелинизация, загиване на неврони в гръбначния мозък и мозъчната кора, проявяващи се с парестезия в крайниците, нестабилност в походката, нарушение на някой рефлекси, психично объркване в по-късен стадии, халюцинации, лесна промяна на настроението, *загуба* на паметта, на зрението, *психози.*

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Диклофенак се абсорбира напълно.

Терапевтични плазмени концентрации са 0,7 до 2,0 микрограма / мл.

Средните пикови плазмени концентрации на 1,5 микрограма / мл (5 микромола / L) може да се постигне средно два часа след прилагане на 50 мг между, като зависимостта между резорбираното и приложеното количество е линейна.

Бионаличността не зависи от приема на храна. Максимални стойности на плазмената концентрация са достигнати около 1-2 часа след прием, като дори се достигат по-бързо на празен стомах, отколкото след прием на храна.

Площта под кривата концентрация-време (AUC) след перорално или ректално приложение е около два пъти по-малка в сравнение е еквивалентната парентерална доза, защото около половината от активното вещество прието перорално или ректално, се метаболизира при първото преминаване през черния дроб („first pass” effect).

Фармакокинетичното поведение не се променя при многократно приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчителните дневни дозови интервали.

Разпределение: 99.7 % от диклофенака се свързва с плазмените протеини, основно албумин (99,4 %). Терапевтичните плазмени концентрации са между 0,7 до 2,0 mg/l.

Диклофенак прониква в синовиалната течност, където максимални концентрации се измерват 2-4 часа след достигане на максимални плазмени концентрации. Елиминационният полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на максимални плазмени нива, концентрациите на активното вещество са по-високи в синовиалната течност отколкото в плазмата и остават по-високи за период от 12 часа.

*Метаболизъм:* Диклофенак натрий метаболизира основно чрез еднократно и многократно хидроксилиране и метоксилиране, водещи до няколко фенолови метаболита (3’-хидрокси-, 4'- хидрокси-, 5-хидрокси-, 4’,5-дихидрокси- и 3'-хидрокси-4’-метоксидиклофенак), повечето от които се превръщат в глюкуронови конюгати. Отчасти диклофенак се метаболизира чрез глюкурониране на интактна молекула.

*Елиминиране:* Около 60 % от приетата доза се отделя чрез бъбреците под формата на активни метаболити и по-малко от 1 % от приетата доза - като непроменено лекарство. Около 30 % от дозата, която е матеболизирала се отделя в изпражненията. Плазмения полу-живот е около 2 часа, плазмения клирънс е около 250 ml / min.

*Особености на пациентите:* Няма съществени възрастови разлики в резорбцията, метаболизма или елиминирането. При пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност, от кинетиката на единична доза не може да се направи извод за кумулиране на непромененото вещество при обичайна терапевтична схема. При креатининов клирънс < 10 ml / min, изчислените равновесни плазмени нива на хидроксиметаболитите са около 4 пъти по-високи от нормата. Въпреки това накрая метаболитите се елиминират през жлъчката.

При пациенти с хроничен хепатит или компенсирана цироза, кинетиката и метаболизма на диклофенак са същите, както при пациенти без чернодробно заболяване.

Витамините от група В влизащи в състава на Диклоневровит са водоразтворими и това изключва възможността за натрупване в организма.

Витамин B1 се резорбира в тънките черва и се разпределя равномерно в организма. По голямата му

част се фосфолирира в черния дроб. Там претърпява повторна резорбция, тъй като се излъчва и през жлъчните пътища. Екскретира се с урината в непроменен вид или във вид на активни метаболити.

Витамин В6 има добра резорбция след перорален прием. Частично се метаболизира в черния Дроб.

Резорбцията на витамин В12 се осъществява чрез активни и пасивни транспортни механизми. След свързване с вътрешния фактор, протеин-витаминния комплекс се резорбира в илеума. Пасивният механизъм на дифузия може да се прояви при повишено постъпване в тънките черва. Витамин В12е свързан със серумния белтък транскобаламин. Екскретирането му се осъществява чрез урината, жлъчката и фекалиите.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Диклофенак натрий

*Токсичност:* LD50 при перорално приложение е съответно 390 mg/kg т.т. за мишки и 150 mg / kg т.т. за плъхове.

*Канцерогенност:* Резултатите от проучване за канцерогенност на мъжки мишки в доза 0,3 mg / kg т.т. дневно и женски мишки с доза 1 mg / kg т.т. дневно, като не е установен онкогенен ефект.

*Туморогенност:* При проучване върху плъхове, третирани с до 2mg/kg, т.т дневно,

съответстващи на препоръчителните дневни дози, се установява, че независимо от слабото повишение на доброкачествени фиброаденоми на гърдата при женски плъхове (третирани с 0,5 mg / kg), повишението не е статистически значимо.

*Мутагенност:* Няма установена мутагенна активност на лекарството.

*Фертилитет:* Няма съобщения за нарушения във фертилитета при плъхове, третирани с дози до 4 mg / kg т.т. дневно.

Диклофенак преминава през плацентата при мишки и плъхове. Проучванията при плъхове

третирани с 2 до 4 mg / kg дневно показват ембриотоксичен ефект на диклофенака. Изследвания при зайци третирани с дози 5 до 10 mg /kg дневно показват нарушения в развитието на фетуса в по-малки дози и ембриотоксичен ефект при по-високи дози. Няма установен тератогенен ефект при зайци, третирани с до 10 mg / kg дневно, мишки третирани с до 20 mg / kg дневно и плъхове третирани с до 10 mg / kg дневно.

Въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал клинични данни не показват особен риск за хората, които да надхвърлят рисковете, описани в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

Хронична токсичност на диклофенак при опити с животни се проявява главно под формата на лезии и язви в стомашно-чревния тракт.

Изследване за токсичност при плъхове показва дозо-зависимо увеличаване на токсичния ефект (увеличаване на тромботични съдови оклузии).

Проучвания върху животни за репродуктивна токсичност на диклофенак показват, че прилагането му потиска овулацията при зайци, а при плъхове предизвиква нарушения на имплантацията и ранното ембрионално развитие. Бременността и продължителността на раждането се удължава с диклофенак.

Ембриотоксичният потенциал на диклофенак е проучен при три вида (плъх, мишка, зайци). Въз основа на наличните данни, диклофенак се счита за тератогенен. Дози под токсична за майката граница нямат ефект върху постнаталното развитие на потомството. Ефектите на диклофенак върху репродуктивните параметри и върху малолетните и непълнолетните животни и раждането и стеснението на дуктус артериозус в утробата са фармакологични ефекти на този клас инхибитори на синтеза на простагландини.

***Витамини B1, В6 и В12***

Токсичността на витамин Bl, В6 и В12 е много ниска. Наличните данни засега не показват потенциален риск за хората.

В литературата няма доказателства за канцерогенни, мутагенни или тератогенни ефекти на витамините Bl, В6 и В12.

*Хронична токсичност:* Много високи дози витамин В1 причиняват брадикардия при животните. *В*

*допълнение, могат да доведат и до симптоми на блокада на ганглия* и мускулни спазми.

Оралният прием на 150 - 200 мг витамин В6 дневно на кг телесно тегло, за период от 100 - 107 дни, е предизвикал атаксия, мускулна слабост, проблеми със запазване на равновесието (баланса), дегенеративни промени на аксоните и миелиновите обвивки, при кучета.

След прием на високи дози витамин В6 при животни, са наблюдавани спазми (конвулсии) и проблеми с координацията.

*Мутагенни и туморогенен потенциал:* При употреба на витамин В1 и В6 съгласно клиничните предписания, не се очаква проява на мутагенен ефект. Не са извършвани дългосрочни проучвания на туморогенния потенциал на тиамин и витамин В1 при животни.

*Репродуктивна токсичност:* витамин В1 активно се транспортира в плода. Концентрациите на витамин В1 в плода и новороденото са по-високи отколкото при майката.

Не са открити систематични изследвания върху ембрионалното и феталното развитие на хора с витамин В1 приложен в по-горе определени дневни дози. Витамин В6 е недостатъчно проучен при опити с животни. В проучване при плъхове няМа доказателства за тератогенен потенциал.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

WORWAG Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7,

71034 Boblingen,

Германия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20140143

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.04.2014

Дата на подновяване: 02.10.2019

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021