

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diclofenac AL 50 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: diclofenacum natricum.

Jedna enterosolventní tableta obsahuje diclofenacum natricum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 3,61 mg sodíku a 38 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis přípravku: kulaté oranžově hnědé bikonvexní potahované enterosolventní tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diclofenac AL 50 mg enterosolventní tablety je indikován u dospělých k symptomatické terapii při

- zánětlivých a degenerativních formách revmatizmu, jako je revmatoidní artritida, osteoartróza a spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova choroba), vertebrogenních syndromech, revmatizmu měkkých tkání (mimokloubní revmatismus)
- akutních záchvatech dny
- bolestivých otocích nebo zánětech po úrazech a operacích (např. po zubních a ortopedických operacích)
- bolestivých a zánětlivých stavech v gynekologii (např. primární dysmenorea nebo adnexitida)
- adjuvantní léčbě těžkých bolestivých zánětlivých infekcí ucha, nosu nebo krku, např. při faryngotonsilitidě nebo otitidě. Základní onemocnění by mělo být odpovídajícím způsobem léčeno v souladu s obecnými terapeutickými principy. Samotná horečka není indikací k užívání léku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků onemocnění (viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Dávkování

Obecná populace

Doporučená počáteční denní dávka pro dospělé je 100 –150 mg, rozdělená do dvou až tří jednotlivých dávek. U lehčích případů a pro dlouhodobou léčbu obvykle postačuje 100 mg denně.

K potlačení noční bolesti a ranní ztuhlosti lze denní léčbu tabletami doplnit zavedením čípku před usnutím (maximální denní dávka 150 mg diklofenaku by neměla být překročena).

U primární dysmerorey dosahuje denní dávka 50 až 150 mg, je však potřeba ji přizpůsobit individuální potřebě. Zpočátku by mělo být podáváno 50 až 100 mg denně, v případě potřeby je možné dávku zvýšit v průběhu několika menstruačních cyklů až na maximum 200 mg denně.

Léčba by měla být zahájena při výskytu prvních symptomů a měla by podle obtíží trvat několik dnů.

Zvláštní populace

Pediatrická populace:

Vzhledem k obsahu léčivé látky není přípravek Diclofenac AL určen k léčbě dětí a dospívajících.

Starší pacienti (nad 65 let)

U starších pacientů obecně není nutná úprava dávkování. Pozornost je ovšem zapotřebí zejména u pacientů ve špatném zdravotním stavu nebo u pacientů s nízkou hmotností (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se selháním ledvin (GFR <15 ml/min/1,73m²) je přípravek Diclofenac AL kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Diclofenac AL pacientům s poruchou funkce ledvin je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce jater (viz také bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“)

U pacientů se selháním jater je Diclofenac AL kontraindikován (viz bod 4.3 „Kontraindikace“)

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Diclofenac AL pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Tablety se užívají nejlépe před jídlem polykají se celé nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní gastrointestinální krvácení, ulcerace, perforace (viz bod 4.4 a 4.8).
- Anamnestické gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- Závažné srdeční selhání
- Selhání jater (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Selhání ledvin (GFR <15 ml/min/1,73m²) (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Stejně tak jako u ostatních nesteroidních antirevmatik (NSA) je také Diclofenac AL kontraindikován u pacientů, u nichž podávání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA vyvolalo astma, angioedém, kopřivku nebo akutní rinitidu (tj. NSA indukovaná zkřížená reakce) (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky, ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Obecně mají vážnější následky u starších pacientů. Pokud se během léčby přípravkem Diclofenac AL vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být přípravek ihned vysazen.

Jako u všech NSA, tak i u diklofenaku je nařízena přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména při podávání přípravku Diclofenac AL pacientům se symptomy svědčícími o gastrointestinálním onemocnění, s příznaky gastrointestinální ulcerace nebo s anamnézou vředové choroby žaludku nebo střeva, krvácení nebo perforace (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Riziko gastrointestinálního krvácení vzrůstá se zvýšením dávky NSA a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště byla-li komplikována krvácením nebo perforací a u starších osob.

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální.

Ke snížení rizika gastrointestinální toxicity u těchto pacientů je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s dávkováním na minimální účinné úrovni.

U těchto pacientů a také u pacientů užívajících současně přípravky obsahující nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží, je třeba zvážit kombinovanou léčbu s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo deriváty prostaglandinu jako misoprostol).

U pacientů s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak u starších osob, je nutno sledovat jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení). Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulanty, léky

proti srážlivosti krve nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Lékařský dohled je naprosto nutný u pacientů s gastrointestinálními chorobami (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Nesteroidní antiflogistika včetně diklofenaku mohou být spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálního anastomotického leaku. Při použití diklofenaku po gastrointestinální operaci se doporučuje pečlivý lékařský dohled a obezřetnost.

Astma

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, otoky nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí respiračního traktu (zvláště je-li spojena s příznaky podobnými alergické rhinitidě), reakcemi na NSA jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edémem nebo kopřivkou, u kterých jsou tyto obtíže čtenější než u ostatních pacientů. Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na některou pomocnou látku projevující se např. kožní reakcí, pruritem nebo kopřivkou.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky včetně přípravku Diclofenac AL hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a generalizovaného bulózního fixního lékového exantému (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíc ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

Diclofenac AL musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

Jaterní účinky

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je Diclofenac AL předepsán pacientům s poruchou funkce jater, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Stejně tak jako u jiných NSA, tak i u diklofenaku může dojít ke zvýšení hodnot (jedné nebo více) jaterních enzymů. Z bezpečnostních důvodů je nutné při delší léčbě přípravkem Diclofenac AL pravidelně monitorovat jaterní funkce. Diclofenac AL je nutné vysadit v případech, kdy přetrvávají nebo se zhoršují abnormální hodnoty jaterních testů, objeví se známky a příznaky vznikajícího jaterního onemocnění nebo se objeví další příznaky (jako např. eozinofilie, exantém). Hepatitida může vzniknout v souvislosti s užíváním diklofenaku bez prodromálních příznaků. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterní porfyrií, kteří užívají Diclofenac AL, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky

Jelikož byly u pacientů léčených NSA včetně diklofenaku hlášeny otoky a retence tekutin, je třeba věnovat zvláštní pozornost a péči pacientům s poruchou srdeční, poruchou renálních funkcí, hypertenzí, starším pacientům a těm, kteří jsou léčeni diuretiky nebo přípravky, které mohou významně poškodit funkci ledvin a pacientům, kde z jakéhokoliv důvodu dochází k depleci extracelulární tekutiny, např. před a po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3

Kontraindikace).V těchto případech je nutné z bezpečnostních důvodů monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby následuje návrat do stavu před léčbou.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání (NYHA-I), protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání NSA včetně diklofenaku, obzvláště ve vysokých dávkách (150 mg denně) a po dlouhou dobu, může souviset s mírným zvýšením rizika závažných kardiovaskulárních trombotických příhod (např. IM nebo iktů).

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA-I) a pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) smí být léčeni diklofenakem pouze po pečlivém zvážení.

Protože se kardiovaskulární riziko diklofenaku může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, je nutno podávat po nejkratší možnou dobu nejnižší účinné dávky. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně vyhodnocovat.

Pacienti musí sledovat známky a příznaky závažných arteriálních trombotických příhod (např. bolest na hrudi, dýchavičnost, slabost, špatná artikulace), které se mohou objevit bez varování. Pacienti musí být poučeni, aby v takových případech neprodleně vyhledali lékaře.

Hematologické účinky

Během dlouhodobé léčby přípravkem Diclofenac AL je nutné (stejně tak jako i u jiných NSA) kontrolovat krevní obraz.

Jako jiná NSA, tak i Diclofenac AL může přechodně inhibovat krevní srážlivost. Pacienti s poruchami hemostázy musejí být pečlivě monitorováni.

Starší pacienti

Pozornost je třeba věnovat starším pacientům vzhledem k jejich zdravotnímu stavu, zejména pokud se jedná o pacienty se špatným zdravotním stavem a/nebo s nízkou tělesnou hmotností.

Interakce s NSA

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Diclofenac AL se systémovými NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX-2) vzhledem k nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

Překrývání příznaků a projevů infekčních onemocnění

Podobně jako jiná NSA i diklofenak může vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat příznaky a projevy infekčních onemocnění.

Alergické reakce

Vzácně se mohou vyskytnout u diklofenaku, stejně jako u jiných NSA, alergické reakce, včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce, a to i bez předchozí expozice léčivému přípravku. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak.

Pomocné látky

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Laktóza: Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce zahrnují ty, které byly pozorovány při užívání přípravku Diclofenac AL a/nebo jiných přípravků obsahujících diklofenak.

Pozorované interakce, které je nutno vzít v úvahu

Inhibitory CYP2C9

Opatrnost je doporučena při současném podávání diklofenaku se silnými inhibitory CYP2C9 (jako vorikonazol), které může způsobit významný vzestup vrcholových plazmatických hladin a expozice diklofenaku inhibicí metabolismu diklofenaku.

Induktory CYP2C9

Opatrnost je doporučena při současném podávání diklofenaku s induktory CYP2C9 (jako rifampicin), které může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací a expozice diklofenaku.

Lithium

Pokud je současně podáván diklofenak s přípravky obsahujícími lithium, může diklofenak zvýšit jejich plazmatické koncentrace. Hladinu lithia v séru je třeba monitorovat.

Digoxin

Pokud je současně podáván diklofenak s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jejich plazmatické koncentrace. Hladinu digoxinu v séru je třeba monitorovat.

Diuretika a antihypertenziva

Tak jako u jiných NSA současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. betablokátory, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II) může snížit jejich antihypertenzní účinek. Z tohoto důvodu je potřebná opatrnost při podávání pacientům, zejména starším osobám, a je třeba pravidelně provádět kontrolu krevního tlaku. Pacienti musejí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení léčby a v jejím průběhu, zvláště pak u diuretik a ACE inhibitorů z důvodů zvýšeného rizika nefrotoxicity.

Cyklosporin

Diklofenak stejně jako ostatní NSA může zvýšit renální toxicitu cyklosporinu kvůli účinku na renální prostaglandiny. U pacientů užívajících cyklosporin má být zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

Přípravky působící hyperkalemii

Současné užívání Diclofenacu AL a kalium šetřících diuretik, cyklosporinu, takrolimu nebo trimetoprimu by mohlo vyvolat hyperkalemii. Proto je třeba opakovaně sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Chinolony

Existují ojedinělé případy křečí, které mohly být způsobeny současným podáváním chinolonů s NSA.

Předpokládané interakce, které je nutno vzít v úvahu

Ostatní NSA, včetně salicylátů a kortikosteroidy

Současné podávání diklofenaku a jiných systémových NSA nebo kortikosteroidů může zvýšit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antikoagulancia a antiagregancia

Při souběžném podávání se doporučuje opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení. I když klinická vyšetření nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagulancií, existují hlášení o zvýšeném riziku krvácení u pacientů léčených současně diklofenakem a antikoagulancii. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Současné podávání systémových NSA včetně diklofenaku spolu s SSRI může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinický účinek. Existují ojedinělé případy jak hypoglykemií, tak hyperglykemií při současném užívání diklofenaku, které vyžadovaly změny v dávkování antidiabetik. Proto je doporučeno preventivní monitorování hladiny cukru v krvi při současné léčbě těmito přípravky.

Fenytoin

Při současném užívání fenytoinu a diklofenaku se doporučuje monitorování plazmatické hladiny fenytoinu vzhledem k očekávanému zvýšení expozice fenytoinu.

Metotrexát

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance metotrexátu, čímž může zvyšovat hladinu metotrexátu. Opatrnosti je třeba, pokud jsou NSA včetně diklofenaku podávány méně než 24 hodin před léčbou nebo po léčbě metotrexátem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace metotrexátu v krvi a tím i jeho toxicity.

Cholestipol a cholestyramin

Tyto látky mohou způsobit opožděné nebo snížené vstřebávání diklofenaku. Proto se doporučuje podávat diklofenak nejméně 1 hodinu před anebo 4-6 hodin po podání cholestipolu/cholestyraminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů po užívání inhibitorů

syntézy prostaglandinů (jako jsou NSA) v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být diklofenak v průběhu prvního a druhého trimestru podán, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je diklofenak podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat

plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše), která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení (antiagregační účinek, který se může projevit i při velmi nízkých dávkách),
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Proto je diklofenak kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

Stejně tak jako jiná NSA, tak i diklofenak prostupuje v malém množství do mateřského mléka. Z důvodu vyloučení možných nežádoucích účinků na kojence by Diclofenac AL neměl být během kojení užíván (viz také bod 5.2).

Fertilita

Použití přípravku Diclofenac AL stejně jako užívání ostatních NSA může poškodit fertilitu ženy a proto není doporučeno ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo podstupují léčbu pro neplodnost, je nutné zvážit přerušování léčby tímto přípravkem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při podávání přípravku Diclofenac AL zjistí poruchy vidění, vertigo, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, nemají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení diklofenaku, spontánních hlášení nebo z literatury jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a řazeny sestupně podle očekávané frekvence výskytu dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky zahrnují dlouhodobé i krátkodobé použití diklofenaku i v jiných lékových formách než je tato.

Tabulka 1

| | |
|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Velmi vzácné: | Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), agranulocytóza. |
| Poruchy imunitního systému | |
| Vzácné: | Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidní reakce (včetně hypotenze a šoku). |
| Velmi vzácné: | Angioedém (včetně edému obličeje) |
| Psychiatrické poruchy | |
| Velmi vzácné: | Dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost, psychotické reakce. |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté: | Bolest hlavy, závratě |
| Vzácné: | Ospalost. |
| Velmi vzácné: | Parestázie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda. |
| Poruchy oka | |
| Velmi vzácné: | Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie. |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Závratě. |
| Velmi vzácné: | Tinitus, porucha sluchu. |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté*: | Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi. |
| Není známo | Kounisův syndrom |
| Cévní poruchy | |
| Velmi vzácné: | Hypertenze, vaskulitida. |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Vzácné: | Astma včetně dušnosti |
| Velmi vzácné: | Pneumonie. |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté: | Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, epigastrická bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu. |

| | |
|--|--|
| Vzácné: | Gastritida, gastrointestinální krvácení, hematemeza, krvavý průjem, meléna, peptický vřed (s krvácením nebo perforací nebo bez těchto komplikací). |
| Velmi vzácné: | Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, poškození jícnu, vředová léze střev s následnou stenózou nebo vznikem blanitých přepážek, pankreatitida. |
| Není známo | Ischemická kolitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Časté: | Zvýšení hodnot aminotransferáz. |
| Vzácné: | Hepatitida, žloutenka, poškození jater. |
| Velmi vzácné: | Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater. |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | |
| Časté: | Vyrážka. |
| Vzácné: | Kopřivka. |
| Velmi vzácné: | Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multifonní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura, Henochova- Schönleinova purpura , pruritus. |
| Není známo: | Fixní lékový exantém, generalizovaný bulózní fixní lékový exantém. |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Velmi vzácné: | Akutní poškození ledvin (akutní selhání ledvin), hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, tubulointerstiální nefritida, papilární nekróza. |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Vzácné: | Edém |

* Četnost odpovídá údajům z dlouhodobé léčby vysokými dávkami (150 mg/den)

V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Symptomy

Předávkování diklofenakem nemá žádný typický klinický obraz. Předávkování způsobuje potíže jako je zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, závrať, tinitus nebo křeče. V případě významné otravy může dojít k akutnímu selhání ledvin nebo k poškození jater.

Léčebné postupy

Opatření při akutní otravě NSA včetně diklofenaku zahrnují léčbu podpůrnou a symptomatickou. Podpůrná a symptomatická léčba má být použita při komplikacích jako je hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální podráždění a deprese dýchání.

Specifická léčba, jako forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívá k urychlené eliminaci NSA včetně diklofenaku, protože tyto jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny a jsou rozsáhle metabolizovány.

Podání aktivního uhlí by mělo být zváženo co nejdříve po předávkování a vyprázdnění žaludku (např. zvracením nebo výplachem) v případě život ohrožujícího předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové a příbuzná léčiva
ATC kód: M01AB05

Mechanismus účinku

Diclofenac AL obsahuje diklofenak sodný, nesteroidní látku s výraznými protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi.

Experimentálně prokázaná inhibice biosyntézy prostaglandinů je významnou složkou mechanismu působení. Prostaglandiny hrají významnou roli při vzniku zánětu, bolesti a horečky. Diklofenak sodný *in vitro* netlumí proteoglykanovou biosyntézu v kloubu v koncentracích dosahovaných u lidí.

Farmakodynamické účinky

U revmatických onemocnění jsou protizánětlivé a analgetické vlastnosti přípravku Diclofenac AL příčinou klinické odpovědi charakterizované zlepšením funkce a výrazným zmírněním takových příznaků, jako bolest v klidu, bolest při pohybu, ranní ztuhlost, otoky kloubů.

U posttraumatických a pooperačních zánětů diklofenak rychle utišuje spontánní i pohybovou bolest a zmenšuje zánětlivé otoky a edém rány.

V průběhu klinických sledování bylo rovněž zjištěno, že diklofenak má také výrazný analgetický účinek u středně a silně bolestivých stavů nerevmatického původu. Klinické studie navíc ukázaly, že u primární dysmenorey je diklofenak schopen odstranit bolest a zmenšit krvácení. Výzkumy ukazují, že ženy s dysmenoreou mají vysoké hladiny

prostaglandinů, které způsobují abdominální bolesti a nadměrné krvácení. NSA jako přípravek Diclofenac AL jsou inhibitory syntézy prostaglandinů. Při snížení produkce endometriálních prostaglandinů mohou zmírnit silné děložní krvácení a dysmenoreu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po průchodu žaludkem je diklofenak rychle a kompletně vstřebán. Ačkoli vstřebání je rychlé, jeho začátek může být u přípravku Diclofenac AL oddálen díky gastro-rezistentnímu obalu tablet.

Průměrného vrcholu plazmatické koncentrace odpovídajícího 1,5 mikrogramu/ml (5 mikromol/l) je dosaženo přibližně za dvě hodiny po perorálním podání 50 mg. Tato koncentrace je v lineárním vztahu k velikosti dávky.

Po podání při jídle nebo po něm je průchod tablety žaludkem pomalejší, než když je podána před jídlem. Množství vstřebané léčivé látky je však stejné.

Poněvadž asi polovina léčivé látky je metabolizována již v průběhu prvního prostupu játry ("first pass efekt"), je oblast pod koncentrační křivkou (AUC) po perorálním anebo rektálním podání jen asi poloviční, než když byla stejná dávka podána parenterálně.

Po opakovaném podání se farmakokinetické parametry nemění. Nebyla zjištěna žádná kumulace látky při dodržování doporučeného dávkovacího schématu a při zachování doporučených intervalů mezi jednotlivými dávkami.

Plazmatické koncentrace po podání ekvivalentní dávky (mg/kg hmotnosti) u dětí byly podobné těm, kterých bylo dosaženo u dospělých.

Distribuce

Diklofenak je vázán z 99,7% na plazmatické bílkoviny, hlavně albumin (99,4%). Distribuční objem je 0,12-0,17 l/kg.

Diklofenak proniká do synoviální tekutiny, ve které byly naměřeny nejvyšší koncentrace za 2 až 4 hodiny po dosažení maximálních koncentrací v plazmě. Poločas eliminace ze synoviální tekutiny je 3-6 hodin. Dvě hodiny po dosažení maximálních plazmatických hladin je koncentrace v synoviální tekutině již vyšší než plazmatická a zůstává zvýšena 12 hodin. Diklofenak byl v nízké koncentraci (100 ng/ml) nalezen v mateřském mléce jedné z kojících matek (po dávce 150 mg diklofenaku/den). Odhadované množství požitě kojencem prostřednictvím mateřského mléka je ekvivalentní dávce 0,03 mg/kg/den. U jedné matky po dávce diklofenaku 50 mg i.m. a u šesti matek užívajících 100 mg/den p.o. po dobu jednoho týdne byla hladina diklofenaku ve všech vzorcích mléka pod limitem detekce (<100 µg/l, resp. 10 µg/l).

Biotransformace

Biotransformace diklofenaku probíhá částečně glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavně jednorázovou a vícečetnou hydroxylací a methoxylací. Výsledkem celého procesu je vytvoření několika fenolických metabolitů (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'-hydroxy-, 4',5'-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenaku), z nichž je většina následně přeměněna na glukuronidové konjugáty. Dva z těchto fenolických metabolitů jsou biologicky aktivní, ale v mnohem menší míře než diklofenak.

Eliminace

Celková systémová clearance diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min. (průměrná hodnota \pm SD).

Konečný plazmatický poločas je 1-2 hodiny. Čtyři z metabolitů, včetně dvou aktivních, mají také krátký poločas vylučování 1 až 3 hodiny. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenak, má mnohem delší poločas vylučování. Avšak tento metabolit je farmakologicky neúčinný. Asi 60% podané dávky je vyloučeno močí jako glukuronid konjugát intaktní molekuly a jako metabolity, z nichž je většina rovněž konvertována na glukuronid konjugát. Méně než 1% je vyloučeno v nezměněné formě. Zbytek dávky je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice.

Linearita/nelinearita

Absorbované množství je přímo úměrné podané dávce.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné na věku závislé významné rozdíly v absorpci, metabolismu a vylučování látky. Nicméně, u několika starších pacientů se po 15-minutové intravenózní infúzi objevily plazmatické koncentrace o 50% vyšší, než bylo očekáváno podle údajů od mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s poškozením ledvin nelze s kinetiky jednorázové dávky usuzovat na kumulaci nezměněné léčivé látky, pokud je použito obvyklé dávkovací schéma. Při clearance kreatininu menší než 10 ml/min jsou teoretické ustálené plazmatické hladiny hydroxymetabolitů asi čtyřikrát vyšší než u zdravých jedinců.

Nicméně metabolity jsou nakonec vyloučeny žlučí.

U pacientů s chronickou hepatitidou nebo nedekompenzovanou cirhózou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle provedených předklinických studií akutní a chronické toxicity, genotoxicity, mutagenity a karcinogenity nepředstavoval diklofenak u člověka v doporučených terapeutických dávkách zvláštní riziko. Ve standardních předklinických testech na zvířatech nebyl prokázán teratogenní potenciál diklofenaku u myši, potkanů nebo králíků.

Diklofenak nemá vliv na fertilitu u potkanů obojího pohlaví. S výjimkou minimálního vlivu na plod při dávce toxické pro samici nebyl ovlivněn pre-, peri- a postnatální vývoj mláďat. Podání NSA (včetně diklofenaku) inhibovalo ovulaci u králíků a implantaci a placentaci u potkanů, a u březích potkanů vedlo k předčasnému uzávěru ductus arteriosus. U potkanů byly dávky toxické pro samici spojovány s dystocií, prodlouženou gestací, snížením fetálního přežití a intrauterinní vývojovou retardací. Mírný účinek diklofenaku na reprodukční ukazatele a porod stejně tak jako na uzávěr ductus arteriosus in utero je farmakologickým důsledkem této třídy inhibitorů syntézy prostaglandinů (viz bod 4.3 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, makrogol 400, makrogol 6000, magnesiumstearát, kukuřičný škrob, hypromelosa 2910, povidon K30, kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1 disperze 30%, koloidní bezvodý oxid křemičitý, acetyltriethylcitrát, mastek, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVDC/Al, krabička.

Velikost balení:

20, 30, 50 a 100 enterosolventních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/144/97 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 2. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 4. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 9. 2025