

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VERAL 25 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivou látkou je sodná sůl diklofenaku.

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 25 mg sodné soli diklofenaku.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Popis přípravku: hnědožluté, kulaté, mírně bikonvexní enterosolventní potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Symptomatická léčba zánětlivých a degenerativních onemocnění pohybového ústrojí, bolestivé otoky nebo záněty po poraněních a operacích, adjuvantní léčba bolestivých a zánětlivých afekcí v gynekologii, vaskulární bolesti hlavy, doplňková léčba různých bolestivých afekcí v oblasti dutiny ústní a ORL (samotná horečka není indikací k užívání léku).

Přípravek Veral je indikován k léčbě dospělých a dospívajících od 15 let.

Děti a dospívající od 6 let do 15 let užívají přípravek pouze při diagnóze juvenilní idiopatické artritidy.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Dospělí a dospívající od 15 let

Akutní bolestivé stavy

Jedna tableta (25 mg diklofenaku) jednorázově nebo každých 4 až 6 hodin dle potřeby. Během 24 hodin nemají být užívány více než 3 tablety (75 mg). Při těchto indikacích je přípravek určen především pro krátkodobé užívání. Pacienti by neměli bez porady s lékařem užívat přípravek déle než 7 dnů.

Zánětlivá onemocnění

Doporučená denní dávka je 100-150 mg diklofenaku rozdělená do 2 – 3 dílčích dávek. U méně závažných stavů, při dlouhodobé léčbě a u dospívajících nad 15 let může postačovat dávka 75-100 mg denně.

Při léčbě primární dysmenorey je možné dávku zvýšit až na 200 mg denně, léčba by měla být zahájena při výskytu prvních symptomů a měla by podle obtíží trvat několik dnů.

Pediatrická populace:

Děti a dospívající do 15 let

Pouze při diagnóze juvenilní idiopatické artritidy. U dětí nad 6 let a 20 kg tělesné hmotnosti se při juvenilní idiopatické artritidě podává 1-3 mg/kg/den rozděleně do 2 až 3 dávek.

Starší pacienti a pacienti s renálním a/nebo hepatálním postižením:

U těchto osob není nutná úprava dávkování jinak, než jak je popsáno v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Způsob podání:

Přípravek je potřeba polknout nerozkousaný, při jídle nebo bezprostředně po něm. Je-li potřeba dosáhnout rychlejší nástup analgetického účinku, je vhodné podat přípravek před jídlem. Doporučuje se léčivý přípravek zapít sklenicí vody a po aplikaci zůstat sedět nebo stát 15 – 30 minut jako prevence uvíznutí přípravku v jícnu, kde by mohl způsobit iritaci sliznice.

### 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).

Anamnesticky 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).

Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

Závažné selhání jater, ledvin nebo srdce (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

Stejně tak jako u ostatních nesteroidních antirevmatik (NSA) je také Veral kontraindikován u pacientů se záchvaty astmatu, kopřivky nebo akutní rinitidy, vzniklých na podkladě podávání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA (viz bod 4.4 a 4.8).

### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Obecné účinky

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.2 a Gastrointestinální a Kardiovaskulární riziko níže).

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Veral se systémovými NSAID včetně selektivních inhibitorů COX-2 vzhledem k možnosti vzniku kumulativních nežádoucích účinků.

Opatrnosti je zapotřebí u starších pacientů vzhledem k jejich zdravotnímu stavu. Nejnižší účinná dávka je doporučena zvláště u starších pacientů se špatným zdravotním stavem nebo s nízkou tělesnou hmotností.

Vzácně se mohou při užívání diklofenaku vyskytnout, stejně tak jako u jiných NSAID, alergické reakce, včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce, a to i bez předchozí expozice léčivu.

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.

Také jako ostatní NSAID i diklofenak může vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat příznaky a projevy infekčních onemocnění.

Dlouhodobé užívání jakéhokoli léku proti bolesti hlavy ji může zhoršit. V případě, že k této situaci již došlo nebo je na ni podezření, je třeba se poradit s lékařem a léčbu ukončit. Na diagnózu bolesti hlavy způsobené nadužíváním léků je třeba myslet u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo v důsledku) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy.

### *Informace týkající se pomocných látek*

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

### **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. Jestliže se u pacientů léčených přípravkem Veral vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být léčivý 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 Veral 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 je-li komplikováno krvácením nebo perforací a u starších osob. U starších osob je vyšší četnost 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 (aspirin) a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží by měla být zvážena kombinovaná léčba 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, antikoagulancia, 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 ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou nemocí, 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.

### **Hepatální účinky**

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je přípravek Veral 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 Veralem pravidelně monitorovat jaterní funkce. Přípravek Veral 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 přípravek Veral, 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 většími chirurgickými výkony a po těchto výkonech (viz bod 4.3 Kontraindikace). V těchto případech je nutné z bezpečnostních důvodů monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby následuje návrat do předléčebního období.

## **Kožní reakce**

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky, včetně přípravku Veral, 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 nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Veral musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

## **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 konzistentně 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 (včetně infarktu myokardu a iktu).

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 nejnižší účinné dávky po nejkratší možnou dobu. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně vyhodnocovat.

## **Hematologické účinky**

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

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

## **Astma**

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím bronchiálním astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, vyklenutím 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 četnější 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.

Opatrnosti je třeba při podávání diklofenaku pacientům se systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojiva.

Během léčby Veralem není vhodné pít alkoholických nápojů.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

##### **Lithium**

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

##### **Digoxin**

Pokud je přípravek Veral podáván s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jejich plazmatickou koncentraci. 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) může snížit jejich antihypertenzivní 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.

Současná léčba kalium šetřícími diuretiky může být spojena se vzestupem hladiny draslíku v séru. Proto je třeba hladiny draslíku v séru monitorovat (viz bod 4.4).

##### **Ostatní NSA 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 antikoagulancií. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.

##### **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

Současné podávání systémových nesteroidních antirevmatik včetně diklofenaku spolu s inhibitory zpětného selektivního vychytávání serotoninu 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.

## **Metotrexát**

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance metotrexátu, čímž může zvyšovat hladinu metotrexátu. Opatrnosti je třeba, pokud jsou nesteroidní protizánětlivé léky 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.

## **Cyklosporin a takrolimus**

Působením diklofenaku tak jako i jiných nesteroidních protizánětlivých léků na renální prostaglandiny může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. U pacientů užívajících cyklosporin by mělo být zvoleno nižší dávkování diklofenaku. Je pravděpodobné, že toto riziko je přítomno i během současné léčby takrolimem.

## **Chinolony**

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

## **Fenytoin**

Při současném podávání fenytoinu a diklofenaku se doporučuje monitorování plazmatických hladin fenytoinu vzhledem k očekávanému zvýšení expozice fenytoinu.

## **Cholestipol a cholestyramin**

Tyto látky mohou způsobit opožděnou nebo sníženou absorpci diklofenaku. Proto se doporučuje podávat diklofenak nejméně hodinu před podáním nebo 4-6 hodin po podání cholestipolu/cholestyraminu.

## **Silné inhibitory CYP2C9**

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

## **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 a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů 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 během prvního a druhého trimestru těhotenství diklofenak 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 vystavit plod:

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

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může projevit i při velmi nízkých dávkách,
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je diklofenak kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3)

### **Kojení**

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

### **Fertilita**

Používání přípravku Veral, jakož i ostatních NSA, může poškodit fertilitu ženy a není doporučováno ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou léčeny pro neplodnost, je nutné zvážit přerušování léčby přípravkem Veral.

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienti, u kterých se při podání Veral zjistí poruchy vidění, vertigo, somnolence nebo jiné poruchy CNS, by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení, spontánních hlášení nebo literární případy (viz tabulka 1) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle MedDRA. Nežádoucí účinky jsou řazeny sestupně podle systémů z hlediska očekávané frekvence výskytu dle následujících kritérií: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až <1/10), méně časté (>1/1000 až <1/100), vzácné (>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 přípravku.

Tabulka 1

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi vzácné:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), agranulocytóza.
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidní reakce (včetně hypotenze a šoku).
Velmi vzácné:	Angioedém (včetně edému obličeje).
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi vzácné:	Dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost, psychotické reakce.
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolest hlavy, závrať.
Vzácné:	Ospalost.
Velmi vzácné:	Parestezie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda.
<b>Poruchy oka</b>	
Velmi vzácné:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie.
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Závrať.
Velmi vzácné:	Tinitus, porucha sluchu.
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté*:	Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi.
Není známo:	Kounisův syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi vzácné:	Hypertenze, vaskulitida.
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné:	Astma včetně dušnosti.
Velmi vzácné:	Pneumonie.
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Vzácné:	Gastritida, gastrointestinální krvácení, hematemeza, krvavý průjem, meléna, peptický vřed (s krvácením nebo perforací nebo bez těchto
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

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Zvýšení hodnot aminotransferáz.
Vzácné:	Hepatitida, žloutenka, poškození jater.
Velmi vzácné:	Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater.
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté:	Vyrážka.
Vzácné:	Kopřivka.
Velmi vzácné:	Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), exofoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura, Henochova-Schönleinova purpura, pruritus.
Není známo:	Fixní lékový exantém, generalizovaný bulózní fixní lékový exantém.
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi vzácné:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, tubulointersticiální nefritida, papilární nekróza.
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Vzácné:	Edém.

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

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 a 4.4 Kontraindikace a 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

nebo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00, Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 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 zahrnuje léčbu podpůrnou a symptomatickou.

Podpůrná a symptomatická léčba by měla být použita při komplikacích jako hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální podráždění a deprese dýchání.

Specifická léčba jako forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci NSA včetně diklofenaku, poněvadž ty jsou z velké části vázány na 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.

ATC kód: M01AB05

#### *Mechanismus účinku*

Veral obsahuje sodnou sůl diklofenaku, nesteroidní sloučeninu se zvýrazněnými vlastnostmi analgetickými, protizánětlivými a antipyretickými. Inhibice biosyntézy prostaglandinu, která je prokázána experimentálně, je hlavním mechanismem účinku.

#### *Farmakodynamické účinky*

Veral se užívá jako analgetikum u mírné až středně silné bolesti. V přítomnosti zánětu, např. z důvodů traumatu nebo po chirurgických zákrocích dojde k potlačení jak spontánní bolesti, tak bolesti při pohybu a zmenší se zánětlivé otoky a otoky v místě rány. Klinické studie také prokázaly, že u primární dysmenorey léčivá látka potlačuje bolest a vede k zeslabení krvácení. U migrény přípravek potlačuje bolest a zmírňuje doprovodné symptomy, jako jsou nauzea a zvracení.

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

#### *Absorpce*

Průměrný vrchol plazmatické koncentrace je dosažen za 1,5-2,5 hodiny. Potrava nemá žádný vliv na množství vstřebaného diklofenaku, i když nástup a rychlost absorpce se může zpomalit.

Absorbované množství je přímo úměrné velikosti dávky. Polovina množství diklofenaku se metabolizuje během první pasáže játry (first pass effect), plocha pod koncentrační křivkou (AUC) je o polovinu větší po perorálním nebo rektálním podání než po parenterální aplikaci stejné dávky.

Farmakokinetické vlastnosti se po opakovaném podání nemění. Nebyla zjištěna žádná kumulace léku při dodržení doporučených časových intervalů podání léku.

#### *Distribuce*

99,7% diklofenaku se váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin (99,4%). Vypočtený distribuční objem je 0,12-0,17 l/kg.

Diklofenak se dostává do synoviální tekutiny, kde je maximální koncentrace za 2-4 hodiny po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace. Poločas vyloučení ze synoviální tekutiny je 3-6 hodin. Za 2 hodiny po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace jsou koncentrace v synoviální tekutině již vyšší než v plazmě a zůstávají vyšší ještě 12 hodin.

### *Biotransformace*

Biotransformace diklofenaku začíná zčásti glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavní cestou je prostá a mnohočetná hydroxylace a metoxylace, která vede ke vzniku několika fenolových metabolitů (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-methoxy-diklofenak), z nichž většina je přeměněna na glukuronidové konjugáty. 2 z těchto fenolových metabolitů jsou biologicky aktivní, ale podstatně méně než diklofenak.

### *Eliminace*

Celková systémová clearance diklofenaku z plazmy je 263 +/- 56 ml/min (průměrná hodnota +/- SD). Konečný plazmatický poločas je 1-2 hodiny. Čtyři z metabolitů včetně dvou aktivních mají krátký plazmatický poločas 1-3 hodiny. Jeden metabolit 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac má poločas rozpadu mnohem delší. Tento metabolit je ve skutečnosti inaktivní. Asi 60% podané dávky je vyloučeno močí jako glukuronidový konjugát intaktní molekuly a jako metabolity, z nichž většina je také přeměněna na glukuronidové konjugáty. Méně než 1% je vyloučeno jako nezměněná látka. Zbytek dávky se vylučuje jako metabolity žlučí a stolicí.

### *Charakteristika pro pacienta*

Nebyla pozorována žádná věková závislost pro absorpci, metabolismus nebo vylučování léčivé látky. U pacientů s renálním postižením nedochází ke kumulaci nezměněné léčivé látky na základě kinetiky po jedné dávce pokud je dodrženo doporučené dávkovací schéma. Při clearance kreatininu < 10 ml/min, vypočtená ustálená plazmatická hladina hydroxy-metabolitů je 4x vyšší než u zdravých jedinců. Metabolity jsou u nich vylučovány žlučí. U pacientů s chronickou hepatitidou nebo nedekompenzovanou jaterní cirhózou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné, jako u pacientů bez jaterních onemocnění.

### 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle provedených předklinických studií akutní a chronické toxicity, genotoxicity, mutagenity a karcinogenity nepředstavoval diklofenak v předpokládaném terapeutickém dávkování zvláštní riziko u lidí.

U potkanů byly toxické dávky spojovány s dystocií, prodlouženou gestací, snížením fetálního přežití a intrauterinní vývojovou retardací. Mírný účinek diklofenaku na fertilitu a porod stejně jako na uzávěr ductus arteriosus in utero je farmakologickým důsledkem této třídy inhibitorů syntézy prostaglandinů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy kukuřičný škrob, povidon 25, koloidní bezvodý oxid křemičitý, calcium-stearát, dimetikonová emulze SE 2, mastek, žlutý oxid železitý, disperze kopolymeru MA/EA 1.1 30%, makrogol 6000.

### 6.2. Inkompatibility

Neuplatňují se.

### 6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

*Podmínky pro lahvičku:* Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

*Podmínky pro blistr:* Uchovávejte při teplotě do 25°C v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Blistr uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

1. Hnědá skleněná lahvička, šroubovací uzávěr, krabička.
2. Blistr PVC/PVdC/Al, krabička. 30 tablet.

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

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Herbacos Recordati s.r.o., generála Svobody 335, Rosice, 533 51 Pardubice, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/045/92-S/C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.3.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 14.10.2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 10. 2025