

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VERAL 50 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 50 mg sodné soli diklofenaku.
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis přípravku: světle hnědé, kulaté, mírně bikonvexní, enterosolventní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek se používá k léčbě bolesti a otoků při zánětlivých a degenerativních revmatických onemocněních jako jsou revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, dnavá artropatie hlavně při akutní atace, polymyozitida a dermatomyozitida, polymyalgia rheumatica, systémový lupus erythematodes, ankylozující spondylartritida, osteoartróza periferních kloubů. Je vhodný k léčbě mimokloubního revmatizmu jako periartititis humeroscapularis, epicondylitis, tendinitis, tendosynovitis, bolestivý syndrom kratších úseků páteře, stejně i k léčbě postoperačních anebo posttraumatických stavů pohybového aparátu jako jsou distorse, luxace, kontuze.

VERAL je vhodný také k symptomatické léčbě bolesti při migréně a dysmenorey.

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

Artrózy a akutní bolestivé stavy

Doporučená denní dávka je 75 - 100 mg denně, rozdělená do 2 dílčích dávek. Při dávkování 75 mg/den lze přípravek kombinovat s Veralem o síle 25 mg. Celková denní dávka by neměla u artróz a akutních bolestivých stavů překračovat 100 mg.

Zánětlivá revmatická onemocnění

Doporučená denní dávka je 100-150 mg diklofenaku rozdělená do 2 – 3 dílčích dávek. U méně závažných stavů, při dlouhodobé léčbě může postačovat dávka 75-100 mg denně. Celková denní dávka nemá překročit 150 mg.

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. U juvenilní revmatoidní artritidy je doporučena dávka 2-3 mg/kg/den, rozdělená do 2-3 dílčích dávek, přičemž nesmí být překročena maximální denní dávka 150 mg.

Pediatrická populace

Vzhledem k množství léčivé látky v přípravku, není Veral určen k léčbě dětí a dospívajících do 18 let.

U dospívajících ve věku 15 až 18 let lze přípravek použít k léčbě juvenilní idiopatické artritidy.

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. U pacientů se závažným selháním jater nebo ledvin je přípravek kontraindikován.

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).

Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

Závažné selhání jater, ledvin nebo srdce (viz bod 4.4).

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).

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

.

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 NSA 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 NSA, 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 NSA 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.

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

Během léčby Veralem není vhodné pít alkoholických nápojů.

Informace týkající se pomocných látek

Přípravek obsahuje laktázu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli 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, antikoagulační látky, 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

nemoci, 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 jakéhokoli 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 ukončení léčby se renální funkce vrací do stavu v období před zahájením léčby.

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 arteriálních trombotických příhod (včetně infarktu myokardu a ikty).

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.

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).

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 konstriktce 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 konstriktce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstriktce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertense)
- 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

| | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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: | Bolesti hlavy, závratě. |
| Vzácné: | Somnolence. |
| Velmi vzácné: | Parestzie, 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, hemateméza, 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, 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. |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Velmi vzácné: | Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, tubulointersticiální nefritida, papilární nekróza. |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| 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

nebo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Email: 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:

Protizánětlivé a jiné účinky diklofenaku jsou způsobeny pravděpodobně inhibicí syntézy prostanoidů. Diklofenak výrazně inhibuje v podmínkách in vitro a in vivo cyklooxygenázu a tím syntézu prostaglandinů, prostacyklinu a tromboxanu. Při podávání diklofenaku byl in vivo opakovaně pozorován pokles prostanoidů v moči, žaludeční sliznici a synoviální tekutině. V experimentu na zvířecích modelech se uplatňují i některé jiné mechanismy, jako je dismutace některých volných radikálů odvozených od molekulárního kyslíku, ovlivnění solubilních mediátorů zánětu, snížení propustnosti lysosomální membrány, zvýšení cyklického AMP a inhibice agregace destiček.

Diklofenak inhibuje též sekundární fáze agregace destiček. Ovlivnění funkce polymorfonukleárů se projevuje snížením chemotaxe, tvorby superoxidů, proteáz a vlivem na syntézu makromolekul pojivové tkáně.

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 mírně 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 léčivého přípravku.

Distribuce

99,7% diklofenaku se váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin (99,4%).

Distribuční objem diklofenaku je relativně malý, v ustáleném stavu (VD_{ss}) se pohybuje mezi

0.12 - 0.55 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

Diklofenak podléhá intenzivní metabolizaci v játrech, na jeho metabolizaci se podílí zejména cytochrom P4502C9 (CYP2C9), ale i další cytochromy. Hlavním metabolitem je 4'-hydroxy derivát, dále 3'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy a 3'-hydroxy-4'-metoxy deriváty. Jak mateřská látka, tak metabolity dále podléhají konjugaci za vzniku glukuronidů a sulfátů.

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 (až cca 80 hod.). Tento metabolit je ve skutečnosti inaktivní. Nezměněný a nekonjugovaný diklofenak je vylučován jen minimálně. Diklofenak a jeho metabolity jsou vylučovány močí (65% podané dávky) a žlučí (35% podané dávky). Konjugovaný (zejména glukuronidy, méně sulfáty) nezměněný diklofenak tvoří cca 5-10% množství látek vylučovaných močí a méně než 5% látek vylučovaných žlučí. Konjugáty hlavního metabolitu (4'-hydroxydiklofenak) tvoří 20-30% látek vylučovaných močí a 10-20% látek vylučovaných žlučí.

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 jaterní insuficiencí (vzhledem k metabolizaci diklofenaku játry) může být vhodné snížení dávkování.

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 laktosy, kukuřičný škrob, Povidon 25, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát, disperze methakrylátového kopolymeru L 30%, hypromelosa, acetyltriethyl-citrát, makrogol 400, makrogol 6000, mastek, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňují se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Blistr uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Blistr perforovaný jednodávkový, krabička velikost balení:

20 enterosolventních tablet

50 enterosolventních 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

29/454/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 24. 7. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 12. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2025