

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DICLOFENAC AL 25 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 25 mg sodné soli diklofenaku.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna enterosolventní tableta obsahuje 1,81 mg sodíku a 23,75 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis přípravku: světle hnědé kulaté bikonvexní potahované enterosolventní tablety

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba bolesti a zánětu při

- akutní artritidě (včetně akutních ataků dny)
- chronické artritidě, zvláště revmatoidní artritidě
- ankylosující spondylitidě (Bechtěrevova choroba) a dalších spondylartritidách
- bolestivých stavech vyvolaných degenerativním onemocněním kloubů a páteře (osteoartróza a spondylartróza)
- revmatismu měkkých tkání (mimokloubní revmatismus)
- poúrazových bolestivých otocích nebo zánětech

Přípravek je určen k léčbě dospělých a dospívajících nad 15 let věku.

Uvolňování léku a nástup účinku u přípravku Diclofenac AL 25 mg enterosolventní tablety může být pomalejší. Diclofenac AL 25 mg enterosolventní tablety by proto neměl být užíván v těch případech, kdy je zapotřebí rychlý nástup účinku.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávka diklofenaku závisí na závažnosti onemocnění. Doporučený rozsah dávkování pro dospělé a dospívající od 15 let věku je mezi 50 mg až 150 mg sodné soli diklofenaku za den, rozděleno do 2 - 3 samostatných dávek.

Věk	Jednotlivá dávka	Celková denní dávka
Dospívající ve věku od 15 let a dospělí	1-2 tablety Diclofenac AL (odpovídá 25-50 mg diclofenacum natriicum)	2-6 tablet Diclofenac AL (odpovídá 50-150 mg diclofenacum natriicum)

Poznámka:

Pokud je potřeba celková denní dávka až do 150 mg diclofenacum natricum, lze po poradě s lékařem použít další léčivé přípravky s obsahem diklofenaku 50 mg.

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Diclofenac AL u dětí a dospívajících ve věku do 15 let se nedoporučuje, protože nejsou dostatečné zkušenosti s použitím diklofenaku v této věkové skupině (viz také bod 5.1).

#### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování. Vzhledem k profilu možných nežádoucích účinků je zapotřebí starší pacienty obzvláště pečlivě kontrolovat.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku snižovat (pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin viz bod 4.3).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater (viz také bod 5.2)*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba žádná úprava dávkování (pacienti se závažnou poruchou funkce jater viz bod 4.3)

#### Způsob podání

Diclofenac AL se užívá celý bez rozkousání, zapíjí se tekutinou (1 sklenice neperlivé vody), nalačno 1-2 hodiny před jídlem.

#### Poznámka:

Pacienti upoutaní na lůžko by neměli užívat enterosolventní tablety, neboť může být zpomalena gastrointestinální motilita. Pro tyto pacienty jsou k dispozici jiné lékové formy.

#### Trvání léčby

Délku trvání léčby stanoví lékař.

U revmatických onemocnění může být nutné užívání přípravku Diclofenac AL po delší dobu.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jestliže byly již dříve při podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků zaznamenány reakce jako jsou bronchospasmus, astma, rhinitis nebo kopřivka
- Nevysvětlené poruchy hematopoezy nebo krevní srážlivosti
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Anamnestické gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky
- Cerebrovaskulární krvácení nebo jiné aktivní krvácení
- Závažné srdeční selhání
- Závažná porucha funkce jater nebo ledvin
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění
- Poslední trimestr gravidity (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecné

Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáváním nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků (viz bod 4.2 a rovněž gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

Přípravek Diclofenac AL nemá být podáván společně s jinými systémovými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 vzhledem k absenci důkazů prokazujících synergický účinek a pro potenciál aditivních nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Stejně jako u jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků, i při použití diklofenaku se mohou ve vzácných případech objevit alergické reakce včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce i bez předchozího podání léčivého 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. Při prvním příznaku hypersenzitivní reakce po podání přípravku Diclofenac AL musí být léčba ihned ukončena. V závislosti na příznacích musí specializovaný personál přijmout všechna nezbytná léčebná opatření.

Tak jako ostatní NSAID i diklofenak může vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat příznaky a projevy infekčních onemocnění. Pokud se známky nebo symptomy zánětu v průběhu léčby Diclofenakem AL zhorší, pacienti musí být poučeni, aby okamžitě informovali svého lékaře. Lékař zváží nutnost nasazení antimikrobiální/antibiotické léčby.

Dlouhodobé užívání vysokých dávek analgetik může vyvolat bolest hlavy, která nesmí být léčena zvýšením dávek analgetik.

Během užívání NSAID mohou být nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků (a to obzvláště ty, které postihují gastrointestinální trakt nebo nervový systém) umocněny současným požíváním alkoholu.

#### Starší pacienti

U starších pacientů je na základě lékařských znalostí potřeba opatrnost. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou stejně tak jako pacienti s nízkou tělesnou hmotností. U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

#### Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik včetně diklofenaku a mohou se objevit kdykoli během léčby, s varujícími příznaky, ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. U starších pacientů mívají vážnější následky. Jestliže se u pacientů užívajících diklofenak objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, musí být léčivý přípravek ihned vysazen.

Stejně jako u ostatních nesteroidních antirevmatik, včetně diklofenaku, je nutný pečlivý lékařský dohled a zvláště je nutná opatrnost při předepisování diklofenaku pacientům s příznaky ukazujícími na gastrointestinální poruchy anebo s anamnézou svědčící o žaludeční nebo střevní ulceraci, krvácení nebo perforaci (viz bod 4.8).

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou nesteroidních antirevmatik a u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3). U starších osob je vyšší četnost výskytu nežádoucích účinků nesteroidních antirevmatik zvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální.

Pro snížení rizika gastrointestinální toxicity u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací, a u starších pacientů by měla být léčba zahajována a vedena nejnižší účinnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současně podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. orálně podávané kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Nesteroidní antirevmatika musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

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.

#### Jaterní účinky

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je Diclofenac AL předepsán pacientům se zhoršenou jaterní funkcí, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Stejně tak jako u jiných NSAID včetně 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 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 NSAID 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). V těchto případech je nutné z bezpečnostních důvodů monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby následuje návrat do stavu před léčbou.

Pravidelné užívání analgetik, zvláště kombinací analgetik, může vyvolat trvalé poškození ledvin s nebezpečím selhání ledvin (analgetiky indukovaná nefropatie).

Jestliže je Diclofenac AL podáván po delší dobu, je nutné pravidelně sledovat funkce ledvin.

#### Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky 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 hypersensitivity.

#### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

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

Podávání diklofenaku je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

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.

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

Užívání tablet obsahujících diklofenak se doporučuje pouze pro krátkodobou léčbu.

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

Jako jiná NSAID, tak i Diclofenac AL může přechodně inhibovat agregaci krevních destiček. Pacienti s poruchami hemostázy musejí být pečlivě monitorováni.

#### Astma

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, zduřením 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 NSAID 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.

#### Systémový lupus erythematoses a smíšené onemocnění pojiva (MCTD)

U pacientů se systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojiva (MCTD) se smí Diclofenac AL použít pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika (viz bod 4.8).

#### Vrozené poruchy metabolismu porfyrinů

U pacientů s vrozenými poruchami metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrie) se smí Diclofenac AL použít pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika (viz bod 4.8).

#### Plodnost u žen

Viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení.

#### 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**

#### Další NSAID, včetně salicylátů

Současné podávání většiny NSAID může následkem synergistického efektu zvýšit riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení. Proto je třeba vyvarovat se současného užívání ibuprofenu a dalších NSAID (viz bod 4.4).

#### Silné 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.

#### Lithium

Současné podávání diklofenaku může zvýšit plazmatické koncentrace lithia. Doporučuje se sledování hladiny lithia v séru.

#### Digoxin

Současné podávání diklofenaku může zvýšit plazmatické koncentrace digoxinu. Doporučuje se sledování hladiny digoxinu v séru.

#### Diuretika a antihypertenziva

Tak jako u jiných NSAID 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.

#### Přípravky působící hyperkalémií

Současné užívání Diclofenacu AL a kalium šetřících diuretik, cyklosporinu, takrolimu nebo trimetoprimu by mohlo vyvolat hyperkalemii. Proto je třeba sledovat hladiny kalia v séru (viz bod 4.4).

#### Kortikoidy

Kortikoidy zvyšují riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení (viz bod 4.4).

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.

#### Inhibitory zpětného selektivního vychytávání serotoninu (SSRI)

Současné podávání antiagregačních látek nebo SSRI zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

#### Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky bez ovlivnění jejich klinické účinnosti. Nicméně existují jednotlivá hlášení jak hypoglemického tak hyperglykemického účinku vyžadujícího nutnou změnu v dávce antidiabetických léčiv během léčby diklofenakem. Z toho důvodu je nutno monitorovat hladinu glukózy v krvi při souběžném podávání těchto léků jako preventivní opatření.

#### Metotrexát

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance metotrexátu a tím zvýšit hladiny metotrexátu. Doporučuje se opatrnost, pokud jsou NSAID včetně diklofenaku podávána méně než 24 hodin před podáním nebo po podání metotrexátu, protože mohou být zvýšeny koncentrace methotrexátu v krvi a toxické účinky metotrexátu.

#### Cyklosporin

Diklofenak stejně jako ostatní NSAID může zvýšit renální toxicitu cyklosporinu kvůli účinku na renální prostaglandiny. Proto se musí podávat dávky nižší než dávky používané u pacientů, kteří neužívají cyklosporin.

#### Chinolonové antibakteriální přípravky

Byly popsány ojedinělé případy křečí, které mohly být způsobeny současným podáním chinolonů a NSAID.

#### Fenytoin

Při současném podávání s diklofenakem se doporučuje monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu pro předpokládané zvýšení expozice fenytoinu.

#### Cholestipol a cholestyramin

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

#### Probenecid

Přípravky obsahující probenecid mohou prodloužit exkreci 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, kardiálních malformací a rozštěpů žaludku 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 diklofenak podán v průběhu prvního a druhého trimestru, 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 nálezů 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

vystavovat matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení (antiagregační účinek na trombocyty, který se může objevit 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 jako ostatní NSAID, diklofenak je v malém množství vylučován do mateřského mléka.

Proto se diklofenak nemá podávat během kojení, aby se zabránilo nežádoucím účinkům na kojence.

#### Fertilita

Stejně jako ostatní NSAID, může diklofenak ovlivnit plodnost, a proto není doporučen ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo podstupují vyšetření pro neplodnost, se doporučuje přestat s užíváním tohoto přípravku.

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

Pacienti, kteří pozorují poruchy vidění, závratě, ospalost anebo jiné poruchy centrálního nervového systému při užívání přípravku Diclofenac AL, zejména při vyšších dávkách, nesmí řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky postihují gastrointestinální trakt. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, nadýmání, zácpa, poruchy zažívání, bolest břicha, dehtovitá stolice, hemateméza, ulcerózní stomatitida, zhoršení ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla hlášena gastritida.

Ve spojení s léčbou NSAID byly hlášeny otoky, vysoký krevní tlak a srdeční nedostatečnost.

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).

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně:

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).

Je třeba vzít do úvahy, že následující nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a liší se u jednotlivých pacientů.

##### **Infekce a infestace**

Velmi vzácné: Zhoršení zánětů infekčního původu (např. vznik nekrotizující fasciitidy) v časové souvislosti se systémovým užíváním nesteroidních antirevmatik. Tyto příhody mohly být způsobeny mechanismem účinku nesteroidních antirevmatik.

Pokud se známky nebo symptomy zánětu v průběhu léčby Diclofenacem AL zhorší, pacienti musí být poučeni, aby okamžitě informovali svého lékaře. Lékař zváží nutnost nasazení antimikrobiální/antibiotické léčby.

Velmi vzácné: Příznaky aseptické meningitidy zahrnující ztuhnutí šíje, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, horečku a zastřené vědomí. Pacienti s autoimunitními chorobami (systémový lupus erythematoses, kombinovaná onemocnění pojivových tkání) jsou náchylnější k těmto nežádoucím reakcím.

##### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi vzácné: Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), pancytopenie, agranulocytóza.

Časné symptomy mohou být: horečka, bolest v krku, povrchové léze v ústech, pseudochřipkové příznaky, těžké vyčerpání, epistaxe a kožní hemoragie (ekchymózy).

Dlouhodobé užívání přípravku vyžaduje pravidelné kontroly krevního obrazu.

##### **Poruchy imunitního systému**

Vzácné: Závažná celková reakce z přecitlivělosti (anafylaktická a anafylaktoidní reakce).

Velmi vzácné: Angioedém (včetně otoku tváře, otoku jazyka, otoku hrdla se zúžením dýchacích cest), dušnost, tachykardie, hypotenze s prohlubováním stavu až k život ohrožujícímu šoku.

Pokud se objeví některý z těchto příznaků, což se může stát již při prvním použití, nesmí se Diclofenac AL dále podávat a je nutná neodkladná lékařská pomoc.

Velmi vzácné: Alergická vaskulitida a pneumonitida.

### **Psychiatrické poruchy**

Velmi vzácné: Psychotické poruchy, deprese, úzkost, noční děsy, nespavost, dezorientace.

### **Poruchy nervového systému**

Časté: Bolesti hlavy, závratě, excitace, dráždivost, únava, ospalost

Velmi vzácné: Poruchy cití (parestézie), poruchy chuti, poruchy paměti, křeče, třes, úzkost, aseptická meningitida, cévní mozková příhoda.

### **Poruchy oka**

Velmi vzácné: Poruchy vizu (amblyopie a diplopie)

### **Poruchy ucha a labyrintu**

Časté: Závratě

Velmi vzácné: Tinitus a přechodná porucha sluchu.

### **Srdeční poruchy**

Méně časté: Palpitace, bolesti na hrudi, otok, srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu.

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

Není známo: Kounisův syndrom

### **Cévní poruchy**

Velmi vzácné: Hypertenze, vaskulitida

### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Vzácné: Astma (včetně dušnosti)

Velmi vzácné: Pneumonie

### **Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: Nauzea, zvracení, průjem, malé krvácení do zažívacího traktu, které může ve výjimečných případech způsobit anemii.

Časté: dyspepsie, flatulence, abdominální bolest, abdominální křeče, ztráta chuti k jídlu (anorexie), gastrointestinální vředy (bez anebo s krvácením a perforací).

Méně časté: Zvracení krve, meléna nebo krvavé průjmy

Vzácné: Gastritida

Velmi vzácné: Stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, jícnové léze, obtíže v dolní části gastrointestinálního traktu - kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy), obstrukce, pankreatitida, intestinální striktury (diafragma-like)

Není známo: Ischemická kolitida

Pacienti musí být poučeni o nezbytnosti okamžitě přestat užívat diklofenak a vyhledat lékařskou pomoc, pokud se objeví abdominální bolesti, zvracení krve nebo krvavé průjmy.

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Časté: Zvýšení hladin transamináz v séru.

Méně časté: Poškození jater zvláště při dlouhodobé léčbě, akutní hepatitis (ikterická nebo anikterická), velmi vzácně i s fulminantním průběhem dokonce bez prodromálních příznaků.  
Velmi vzácné: Jaterní nekróza, jaterní selhání.

Z uvedených údajů vyplývá nutnost pravidelných kontrol jaterních funkcí při dlouhodobé léčbě.

#### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Časté: Hypersenzitivní reakce jako svědění a kožní vyrážky

Pacient musí být poučen, že v těchto případech musí přestat užívat Diclofenac AL a ihned vyhledat lékaře.

Méně časté: Alopecie, kopřivka

Velmi vzácné: Vyrážka, ekzém, erytém, multifonní erytém, exfoliativní dermatitida, fotosenzibilizace, purpura (včetně alergické), Henoch-Schonleinova purpura a bulózní kožní reakce jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), svědění.  
Není známo: fixní lékový exantém, generalizovaný bulózní fixní lékový exantém

#### **Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: Otoky, zvláště u pacientů se zvýšeným krevním tlakem nebo poruchami funkce ledvin.

Velmi vzácné: Poškození renální tkáně (tubulointersticiální nefritida, nekrózy renálních papil), které může být doprovázeno akutním renálním selháním, proteinurií a /nebo hematurií. Nefrotický syndrom.

Z uvedených údajů vyplývá nutnost pravidelných kontrol funkcí ledvin.

#### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Vzácné: Edém

#### **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)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Neexistuje žádný typický klinický obraz jako následek předávkování diklofenakem. Předávkování může vyvolat příznaky, jako jsou bolesti hlavy, závratě, malátnost a porucha vědomí (u dětí rovněž myoklonus), bolesti břicha, nauzea a zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, tinnitus nebo křeče. Může se rovněž objevit hypotenze, útlum dýchání a cyanóza.

V případech významné intoxikace je možné akutní selhání jater a /nebo ledvin.

### **Léčebné postupy**

Léčba akutní intoxikace NSAID, včetně diklofenaku, sestává z podpůrných opatření a symptomatické léčby. Podpůrná opatření a symptomatická léčba mají potlačit vzniklé komplikace jako je hypotenze, selhání ledvin, křeče, poruchy zažívacího traktu a útlum dýchání.

Specializovaná opatření, jako je forsírovaná diuréza, hemodialýza nebo hemoperfuze, pravděpodobně neposkytují žádnou pomoc při eliminaci NSAID včetně diklofenaku, pro vysokou míru vazby na bílkoviny a extenzivní metabolismus těchto látek.

Po požití potenciálně toxické vysoké dávky může být zváženo co nejrychlejší podání aktivního uhlí a odstranění obsahu žaludku (zvracení, výplach žaludku).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové a příbuzná léčiva

ATC kód – M01AB05

Diklofenak patří mezi nesteroidní antiflogistika. Na zvířecím modelu byl prokázán protizánětlivý účinek inhibicí syntézy prostaglandinů. U člověka diklofenak snižuje bolest, zmenšuje otoky a snižuje horečku vzhledem k protizánětlivému působení. Navíc diklofenak inhibuje ADP a kolagenem indukovanou agregaci krevních destiček.

#### Pediatrická populace

Jsou pouze omezené zkušenosti s použitím diklofenaku při léčbě juvenilní idiopatické artritidy (JIA) v pediatrické populaci. V randomizované, dvojitě zaslepené, 2-týdenní studii s paralelními skupinami dětí ve věku 3-15 roků s JIA byla hodnocena účinnost a bezpečnost diklofenaku (dávka 2-3 mg/kg tělesné hmotnosti/den) v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou (ASS, dávka 50 - 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den) a s placebem - 15 pacientů v každé skupině. V celkovém hodnocení prokázalo statisticky významné zlepšení 11 z 15 pacientů ve skupině užívající diklofenak, 6 z 12 pacientů ve skupině užívající ASS a 4 z 15 pacientů ve skupině užívající placebo ( $p < 0,05$ ). Počet postižených kloubů se snížil ve skupinách užívajících diklofenak a ASS, ale zvýšil se ve skupině užívající placebo. Ve druhé randomizované, dvojitě zaslepené, 6-týdenní studii s paralelními skupinami dětí ve věku 4-15 let s JIA, byla účinnost diklofenaku (denní dávka 2-3 mg/kg/den,  $n=22$ ) porovnatelná s účinností indometacinu (denní dávka 2-3 mg/kg/den,  $n=23$ ).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání se diklofenak z enterosolventní tablety kompletně absorbuje z gastrointestinálního traktu distálně od žaludku. Vrcholu plasmatické koncentrace je dosaženo v rozpětí 1-16 hodin v závislosti na pasáži žaludkem a střední  $t_{max}$  je 2-3 hodiny, po intramuskulárním podání je  $t_{max}$  10-20 minut a  $t_{max}$  po rektálním podání je přibližně 30 minut. Perorální podání diklofenaku je vystaveno výraznému *first pass* efektu, pouze 35-70% absorbované dávky dosahuje posthepatické cirkulace nezměněno.

#### Distribuce

Diklofenak je vázán z 99,7% na plasmatické 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 plasmatických hladin je koncentrace v synoviální tekutině již vyšší než plasmatická a zůstává zvýšena 12 hodin. Diklofenak byl v nízké koncentraci (100ng/ml) nalezen v mateřském mléce jedné z kojících matek (po dávce 150 mg diklofenaku/den). Odhadované množství požití 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 ( $< 100 \mu\text{g/l}$ , resp.  $10 \mu\text{g/l}$ ).

### 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  $263 \pm 56$  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 15minutové 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 nedeкомпenzovanou cirhózou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka s výjimkou rizik popsaných v předchozích bodech Souhrnu údajů o přípravku.

Chronická toxicita byla studována na zvířecích experimentech a projevovala se především lézemi a ulceracemi gastrointestinálního traktu. Ve 2leté studii toxicity u potkanů byl popsán na dávce závislý vyšší počet trombotických uzávěrů srdečních tepen u potkanů, kterým byl podáván diklofenak.

Ve zvířecích studiích reprodukční toxicity vedl diklofenak k inhibici ovulace u králíků a k poruchám implantace a časného embryonálního vývoje u potkanů a u březích potkanů vedl k předčasnému uzávěru ductus arteriosus. Při podávání diklofenaku bylo prodlouženo gestační období a doba porodní. Embryotoxický potenciál diklofenaku byl studován na třech živočišných druzích (potkan, myš, králík). Dávky toxické pro matku byly spojeny se smrtí plodu a s retardací růstu. Na základě dostupných údajů je diklofenak považován za neteratogenní.

Dávky pro matku subtoxické neměly žádný účinek na postnatální vývoj potomků.

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, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, hypromelosa, povidon K30, disperze methakrylátového kopolymeru L 30%, koloidní bezvodý oxid křemičitý, acetyltriethyl-citrát, 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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **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**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/473/93 - C

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

16. 6. 1993 / 13. 4. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 4. 2026