

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolmina 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg sodné soli diklofenaku.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktosy. Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle červenohnědé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dolmina je určen k symptomatické léčbě následujících indikací:

- zánětlivé a degenerativní formy revmatismu, jako je revmatoidní artritida, spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy, osteoartróza, bolestivé vertebrogenní syndromy, mimokloubní revmatismus;
- akutní záchvaty dny;
- bolestivé posttraumatické a pooperační otoky a záněty, např. po zubních a ortopedických operacích;
- bolestivé a zánětlivé stavy v gynekologii, např. primární dysmenorea a adnexitida;
- adjuvantní léčba při těžkých bolestivých zánětlivých infekcích ucha, nosu nebo krku, např. při faryngotonsilitidě nebo otitidě. Základní onemocnění by mělo být odpovídajícím způsobem léčeno v souladu s obecnými terapeutickými principy. Samotná horečka není indikací k užívání léku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Obecná populace

Doporučená počáteční dávka je 100–150 mg denně. U méně závažných stavů a pro dlouhodobou léčbu obvykle postačuje 100 mg denně. Denní dávka se zpravidla podává ve dvou až třech dílčích dávkách. K potlačení noční bolesti a ranní ztuhlosti lze denní léčbu tabletami doplnit zavedením čípku před usnutím (maximální denní dávka 150 mg diklofenaku by neměla být překročena).

U primární dysmenorey dosahuje denní dávka 50–150 mg, je však třeba ji přizpůsobit individuální potřebě. Zpočátku by mělo být podáváno 50–100 mg, v případě potřeby je možno dávku zvýšit v průběhu několika menstruačních cyklů až na maximum 200 mg denně. Léčba by měla být zahájena při výskytu prvních symptomů a měla by podle obtíží trvat několik dnů.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

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

Starší pacienti (nad 65 let)

U těchto osob není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Dolmina je kontraindikován u pacientů se selháním ledvin (viz bod 4.3 Kontraindikace). U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Dolmina pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce jater

Přípravek Dolmina je kontraindikován u pacientů se selháním jater (viz bod 4.3 Kontraindikace). U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Dolmina pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Tablety se užívají nejlépe před jídlem s trochou tekutiny, polykají se celé, nerozkousané.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dolmina se nesmí užívat při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.;
- aktivním gastrointestinálním krvácením, ulceraci, perforaci (viz bod 4.4. a 4.8);
- anamnesticky gastrointestinálním krvácením, nebo perforaci ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky;
- aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředu/hemoragií (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- stávajícím městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV), ischemické chorobě srdeční, periferním arteriálním onemocnění a/nebo cerebrovaskulárním onemocnění;
- závažném srdečním selhání;
- selhání jater nebo ledvin (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití);
- posledním trimestru těhotenství (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení);
- záchvatech astmatu, kopřivky nebo u akutní rinitidy, vzniklých na základě podávání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální účinky

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

Obecně mají vážnější následky u starších pacientů. Jestliže se u pacientů léčených přípravkem Dolmina vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být lék ihned vysazen.

Jako u všech NSA, tak i u diklofenaku, je nařízena přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména při podávání přípravku Dolmina pacientům se symptomy svědčícími o gastrointestinální poruše, 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 pacientů užívajících současně přípravky obsahující nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiné léky pravděpodobně zvyšující gastrointestinální obtíže by měla být zvážena kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo deriváty prostaglandinu jako misoprostol).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení). Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. systémové kortikosteroidy, antikoagulancia, antiagregancia, nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou chorobou je bezpodmínečně nutný lékařský dohled, 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.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

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

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

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA-I) a pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) mohou 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.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensův-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Dolmina musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

Alergické reakce

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

Jaterní účinky

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

Stejně tak jako u jiných NSA, tak i u diklofenaku, může dojít ke zvýšení hodnot (jedné nebo více) jaterních enzymů. Z bezpečnostních důvodů je nutné při delší léčbě přípravkem Dolmina pravidelně monitorovat jaterní funkce. Přípravek Dolmina 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 Dolmina, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky

Jelikož byly u pacientů léčených NSA včetně diklofenaku hlášeny otoky a retence tekutin, je třeba věnovat zvláštní pozornost a péči pacientům s poruchou srdeční, poruchou renálních funkcí, hypertenzí, starším pacientům a těm, kteří jsou léčeni diuretiky nebo přípravky, které mohou významně poškodit funkci ledvin a pacientům, kde z jakéhokoliv důvodu dochází k depleci extracelulární tekutiny, např. před a po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3 Kontraindikace). V těchto případech je nutné z bezpečnostních důvodů monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby následuje návrat do předléčebního období.

Hematologické účinky

Během dlouhodobé léčby přípravkem Dolmina je nutné (stejně tak jako i u jiných NSA) kontrolovat krevní obraz. Jako jiná NSA, tak i přípravek Dolmina může přechodně inhibovat krevní srážlivost. Pacienti s poruchami hemostázy musí 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.

Starší pacienti

Pozornost je třeba věnovat starším pacientům vzhledem k jejich zdravotnímu stavu. Zejména u starších pacientů se špatným zdravotním stavem a s nízkou tělesnou hmotností se doporučuje nejnižší účinná dávka.

Interakce s NSA

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Dolmina by neměl s jinými systémovými NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy vzhledem k nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

Překrývání příznaků a projevů infekčních onemocnění

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

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Pozorované interakce, které je nutno vzít v úvahu

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.

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 Dolmina 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 antihypertenzní účinek. Z tohoto důvodu je potřebná opatrnost při podávání pacientům, zejména starším osobám, a je třeba pravidelně provádět kontrolu krevního tlaku. Pacienti musejí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení léčby a v jejím průběhu, zvláště pak u diuretik a ACE inhibitorů z důvodů zvýšeného rizika nefrotoxicity.

Cyklosporin

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.

Přípravky působící hyperkalemii

Současná léčba kalium šetřícími diuretiky, cyklosporinem, takrolimem nebo trimetoprimem může být spojena se vzestupem hladin draslíku v séru. Proto je tedy třeba opakovaně sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Chinolony

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

Předpokládané interakce, které je nutno vzít v úvahu

Ostatní NSA 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.

Fenytoin

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

Metotrexát

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

Cholestipol a cholestyramin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

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

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivňovat těhotenství a vývoj embrya či plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, malformací srdce po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v začátcích těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů ukázalo zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryofetální letalitu. Navíc u zvířat, která dostávala během organogenetické periody inhibitory syntézy prostaglandinů, byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

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 se diklofenak nemá podávat během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud diklofenak užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, musí užívat co nejnižší dávky a léčba musí být co nejkratší. Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů je od 20. gestačního týdne třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba diklofenakem ukončena.

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

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem/konstrikcí ductus arteriosus a pulmonární hypertenzí);
- renální dysfunkci (viz výše), která může progredovat do poškození ledvin s oligohydramnion;

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách;
- inhibici kontrakcí dělohy rezultujících do opožděného nebo prodlouženého porodu.

Proto je diklofenak kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při podávání přípravku Dolmina zjistí poruchy vidění, vertigo, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, by neměli řídit motorová vozidla 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 databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti výskytu, nejčastější jako první. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Navíc se kategorie četnosti řídí následujícím pravidlem (podle CIOMS III): velmi časté (>1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000).

Následující nežádoucí účinky zahrnují dlouhodobé i krátkodobé použití přípravku Dolmina, ale také dalších lékových forem diklofenaku.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
---------------------------------	-----------	------------------

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), granulocytóza
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 můry, podrážděnost, psychotické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závratě
	Vzácné	Ospalost
	Velmi vzácné	Parestézie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, 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, palpitace, srdeční selhání, 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, melena, peptický vřed (s nebo bez krvácení nebo perforací)
	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 tkáně	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Kopřivka
	Velmi vzácné	Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multifornní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura, purpura Henoch-Schonlein, pruritus
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	Velmi vzácné	Edém
---	--------------	------

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

V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání. Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 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 na adresu:

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

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčebné postupy

Opatření při akutní otravě nesteroidními protizánětlivými léky včetně diklofenaku zahrnují 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 nesteroidních antirevmatických léků 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

Přípravek Dolmina obsahuje diklofenak sodný, nesteroidní látku s výraznými protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Experimentálně prokázaná inhibice biosyntézy prostaglandinů je významnou složkou mechanismu působení. Prostaglandiny hrají významnou roli při vzniku zánětu, bolesti a horečky. Diklofenak sodný *in vitro* netlumí proteoglykanovou biosyntézu v kloubu v koncentracích dosahovaných u lidí.

Farmakodynamické účinky

U revmatických onemocnění jsou protizánětlivé a analgetické vlastnosti diklofenaku příčinou klinické odpovědi charakterizované zlepšením funkce a výrazným zmírněním takových příznaků, jako bolest v klidu, bolest při pohybu, ranní ztuhlost, otoky kloubů. U posttraumatických a pooperačních zánětů diklofenak rychle utišuje spontánní i pohybovou bolest a zmenšuje zánětlivé otoky a edém rány. V průběhu klinických sledování bylo rovněž zjištěno, že diklofenak má také výrazný analgetický účinek u středně a silně bolestivých stavů nerevmatického původu. Klinické studie navíc ukázaly, že u primární dysmenorey je diklofenak schopen odstranit bolest a zmenšit krvácení. Výzkumy ukazují, že ženy s dysmenoreou mají vysoké hladiny prostaglandinů, které způsobují abdominální bolesti a nadměrné krvácení. NSA jako je diklofenak jsou inhibitory syntézy prostaglandinů. Při snížení produkce endometriálních prostaglandinů mohou zmírnit silné děložní krvácení a dysmenoreu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po průchodu žaludkem je diklofenak rychle a kompletně vstřebán. Průměrného vrcholu plazmatické koncentrace odpovídajícího 1,5 mikrogram/ml (5 mikromol/l) je dosaženo přibližně za dvě hodiny po perorálním podání 50 mg. Tato koncentrace je v lineárním vztahu k velikosti dávky.

Po podání při jídle nebo po něm je průchod tablety žaludkem pomalejší, než když je podána před jídlem. Množství vstřebané léčivé látky je však stejné. Poněvadž asi polovina léčivé látky je metabolizována již v průběhu prvního prostupu játry („first pass efekt“), je oblast pod koncentrační křivkou (AUC) po perorálním anebo rektálním podání jen asi poloviční, než když byla stejná dávka podána parenterálně. Po opakovaném podání se farmakokinetické parametry nemění. Nebyla zjištěna žádná kumulace látky při dodržování doporučeného dávkovacího schématu a při zachování doporučených intervalů mezi jednotlivými dávkami. Plazmatické koncentrace po podání ekvivalentní dávky (mg/kg tělesné váhy) u dětí byly podobné těm, kterých bylo dosaženo u dospělých.

Distribuce

Diklofenak je vázán z 99,7 % na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin (99,4 %). Distribuční objem je 0,12–0,17 l/kg. Diklofenak proniká do synoviální tekutiny, ve které byly naměřeny nejvyšší koncentrace za 2–4 hodiny po dosažení maximálních koncentrací v plazmě. Poločas eliminace ze synoviální tekutiny je 3–6 hodin. Dvě hodiny po dosažení maximálních plazmatických hladin je koncentrace v synoviální tekutině již vyšší než plazmatická a zůstává zvýšena 12 hodin.

Diklofenak byl v nízké koncentraci (100 ng/ml) nalezen v mateřském mléce jedné z kojících matek (po dávce 150 mg diklofenaku/den). Odhadované množství 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 µg/l, resp. <10 µg/l).

Biotransformace

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

Eliminace

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

Konečný plazmatický poločas je 1–2 hodiny. Čtyři z metabolitů, včetně dvou aktivních, mají také krátký poločas vylučování 1–3 hodiny. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-methoxydiklofenak, 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 infuzi objevily plazmatické koncentrace o 50 % vyšší, než bylo očekáváno podle údajů od mladých zdravých dobrovolníků. U pacientů s poškozením ledvin nelze z 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 steady-state plazmatické hladiny hydroxymetabolitů asi čtyřikrát vyšší než u zdravých jedinců. Nicméně metabolity jsou nakonec vyloučeny žlučí. U pacientů s chronickou hepatitidou nebo nedekompenzovanou cirhózou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Diklofenak nemá vliv na fertilitu u potkanů obojího pohlaví. S výjimkou minimálního vlivu na plod při dávce toxické pro samici nebyl ovlivněn pre-, peri- a postnatální vývoj mláďat.

Podání NSA (včetně diklofenaku) inhibovalo ovulaci u králíků a implantaci a placenci u potkanů, a u březích potkanů vedlo k předčasnému uzávěru ductus arteriosus. U potkanů byly toxické dávky pro samici spojovány s dystocií, prodlouženou gestací, snížením fetálního přežití a intrauterinní vývojovou retardací. Mírný účinek diklofenaku na fertilitu 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

Jádro: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, povidon 25, celulosový prášek, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa 2910/6, kopolymer, acetyltriethyl-citrát, makrogol 400, makrogol 6000, mastek, magnesium-stearát, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, hydroxid sodný.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/342/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 12. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 10. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2022