

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diclofenac Dr. Müller Pharma 100 mg čípky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden čípek obsahuje diclofenacum natricum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod. 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Čípek

Bílý až krémový čípek torpédovitého tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Diclofenac Dr. Müller Pharma je indikován k symptomatické léčbě zánětlivých a degenerativních forem revmatizmu pohybového systému, jako je revmatoidní artritida, spondylitida včetně ankylozující spondylitidy, osteoartritida, mimokloubní revmatismus (např. tendinitida, tendosynovitida, burzitida, zmrzlé rameno a tenisový loket). K léčbě bolestivých vertebrogenních syndromů, akutních záchvatů dny, akutní bolesti zad, posttraumatické a pooperační bolesti, zánětu a otoku (např. po zubních a ortopedických zákrocích). K léčbě bolesti zubů a adjuvantní léčbě bolestivých gynekologických stavů (např. primární dysmenorea). Dále k léčbě záchvatů migrény a akutní renální koliky.

Diclofenac Dr. Müller Pharma je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4).

Při dlouhodobé léčbě diklofenakem musí být monitorovány renální a jaterní funkce a krevní obraz.

Dospělí

Doporučená denní dávka je 100 mg.

Maximální denní dávka je 150 mg.

K dosažení maximální denní dávky je v případě potřeby možné kombinovat podávání 100mg čípku s dostupným 50mg čípkem nebo 50mg tabletou až do maximální dávky 150 mg denně. Nejlepší je 100mg čípek zavést do konečníku večer před spaním a 50mg tabletu užít ráno po snídani.

Pediatrická populace

Vzhledem k množství léčivé látky obsažené v jednom čípku, nemá být přípravek Diclofenac Dr. Müller Pharma používán u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů, kteří jsou obecně náchylnější ke vzniku nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, musí být Diclofenac Dr. Müller Pharma používán se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4). Zejména má být podávána nejnižší účinná dávka a pacient má být během léčby monitorován.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater se doporučuje opatrnost a zejména použití nejnižších účinných dávek. V těchto případech se doporučuje jako preventivní opatření monitorování funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.4).

U pacientů se závažným selháním ledvin a/nebo jater je Diclofenac Dr. Müller Pharma kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Pouze rektální podání. Nesmí se užívat perorálně.

Čípek má být zaveden do konečníku, nejlépe před spaním.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s prokázanou hypersenzitivní reakcí v anamnéze (např. bronchospasmus, astma, angioedém, kopřivka nebo akutní rinitida) po podání jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kyseliny acetylsalicylové.

Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

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

Selhání ledvin či jater (viz bod 4.4).

Akutní gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace.

Gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze ve vztahu k předchozí léčbě NSAID. Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/krvácení nebo perforace (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Proktitida.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků.

Je nutné se vyvarovat současného použití diklofenaku se systémovými NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2, protože neexistují důkazy o synergickém benefitu a existuje možnost vzniku kumulativních nežádoucích účinků.

Opatrnosti je zapotřebí u starších pacientů se špatným zdravotním stavem nebo s nízkou tělesnou hmotností. U těchto pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální. Dále může dojít k poruše funkce ledvin, jater a srdce. U starších pacientů se doporučuje používat nejnižší účinnou dávku.

Stejně jako v případě jiných NSAID se i v případě diklofenaku mohou ve vzácných případech vyskytnout alergické reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí bez předchozího vystavení léčivému přípravku. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak.

Stejně jako jiné NSAID, i diklofenak může vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat známky a příznaky infekčního onemocnění.

Vzhledem k množství léčivé látky obsažené v jednom čípku, nemá být tento léčivý přípravek používán u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID včetně diklofenaku. Mohou se objevit kdykoli během léčby s varujícími příznaky ale i bez nich, a to i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Obecně mají vážnější následky u starších pacientů. Jestliže se u pacientů léčených diklofenakem vyskytne gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, musí být léčivý přípravek vysazen.

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.

U všech NSAID včetně diklofenaku, je nezbytně nutný pečlivý lékařský dohled a zvláštní opatrnost, při předepisování diklofenaku u pacientů se symptomy svědčícími o gastrointestinálních poruchách, u pacientů s gastrointestinální ulcerací, krvácením nebo perforací v anamnéze (viz bod 4.8). Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace vzrůstá se zvýšením dávky NSAID včetně diklofenaku a u pacientů se vředem v anamnéze, zvláště byl-li komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3). U starších pacientů je vyšší četnost nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

Ke snížení rizika gastrointestinální toxicity u pacientů s anamnézou vředu, zejména byl-li komplikován krvácením nebo perforací, a také u starších pacientů, je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s co nejnižší účinnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů užívajících současně přípravky obsahující nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující gastrointestinální riziko, má být zvážena kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) (viz bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak starší pacienti, musí být obeznámeni s tím, že mají hlásit jakékoli neobvyklé gastrointestinální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení), zvláště na začátku léčby.

Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících současně léky, které mohou zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení (např. perorální systémové kortikosteroidy, antikoagulancia jako je warfarin, SSRI nebo léky proti srážlivosti krve jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5)).

Pečlivý lékařský dohled a opatrnost je třeba u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou nemocí, protože touto léčbou může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

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 mírné zvýšení rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) související s podáváním diklofenaku, obzvláště ve vysoké dávce (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě.

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 expozice, je nutno podávat nejnížší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně přehodnocovat.

Hepatální účinky

Pečlivý lékařský dohled je vyžadován, jestliže je Diclofenac Dr. Müller Pharma předepsán pacientům s poruchou funkce jater, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Stejně jako u všech NSAID, tak i u diklofenaku, může dojít ke zvýšení hodnoty jednoho nebo více jaterních enzymů. Jako preventivní opatření je při dlouhodobější léčbě indikováno pravidelné monitorování jaterní funkce. Léčbu diklofenakem je nutné vysadit v případech, kdy přetrvávají nebo se zhoršují abnormální hodnoty jaterních funkčních testů, objeví-li se klinické známky nebo příznaky svědčící o rozvoji onemocnění jater nebo se objeví další příznaky (jako např. eozinofilie, vyrážka). Hepatitida může vzniknout v souvislosti s užíváním diklofenaku bez prodromálních příznaků.

Opatrnost je nutná u pacientů s jaterní porfýrií, protože používání diklofenaku u nich může vyvolat záchvat.

Renální účinky

V souvislosti s léčbou NSAID, včetně diklofenaku, byla hlášena retence tekutin a edém. Zvláštní opatrnost je nutná u pacientů s poruchou srdeční funkce nebo poruchou funkce ledvin, hypertenzí v anamnéze, u starších pacientů, u pacientů, kteří jsou současně léčeni diuretiky nebo léčivými přípravky, které mohou významně ovlivnit funkci ledvin a u pacientů, u kterých z jakéhokoli důvodu dochází k výrazné depleci extracelulární tekutiny, např. před a po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3).

Při používání diklofenaku v těchto případech je jako preventivní opatření doporučeno monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby se obvykle hodnoty vrací do stavu před léčbou.

Hematologické účinky

Stejně jako u jiných NSAID je doporučeno kontrolovat krevní obraz. Stejně jako jiné NSAID, tak i diklofenak může reverzibilně inhibovat agregaci destiček. Pacienti s poruchami krvetvorby a koagulace musí být pečlivě monitorováni.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly v souvislosti s léčbou NSAID, včetně diklofenaku, hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensonova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, k nástupu reakce dochází nejčastěji během prvního měsíce léčby. Léčba diklofenakem musí být ukončena při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných známek hypersenzitivity.

Astma

U pacientů s astmatem, sezónní alergickou rinitidou, nosními polypy, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickými infekcemi respiračního traktu (zvláště s příznaky podobnými alergické rinitidě), jsou reakce na NSAID, jako exacerbace podobné astmatu (takzvaná intolerance analgetik/analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka, častější než u ostatních pacientů. U těchto pacientů se proto doporučuje zvláštní opatření (přípravenost na naléhavou situaci). Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na jiné látky, např. s kožními reakcemi, pruritem nebo kopřivkou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Silné inhibitory CYP2C9 (např. vorikonazol, flukonazol a sulfapyrazon): Současné používání může vést ke zvýšení maximálních plazmatických koncentrací s následným zvýšením účinku diklofenaku.

Lithium, digoxin: Při současném používání může diklofenak zvýšit jejich koncentrace v plazmě. Je doporučeno monitorování jejich sérové hladiny.

Diuretika a antihypertenziva (např. beta-blokátory, ACE inhibitory): Při současném podávání může diklofenak způsobit snížení jejich antihypertenzního účinku, a proto má být dávka antihypertenziv upravena, má být monitorován krevní tlak (zejména u starších pacientů), a pacienti mají být adekvátně hydratováni. Vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity je třeba zvážit monitorování renálních funkcí, obzvláště je-li diklofenak souběžně podáván s diuretiky a ACE inhibitory. Souběžné podávání diklofenaku s kalium šetřícími diuretiky může být spojeno s hyperkalemií, proto má být hladina kalia často monitorována.

Jiné NSAID a kortikosteroidy: Současné podávání diklofenaku s jinými systémově podávanými NSAID nebo kortikosteroidy může zvýšit četnost výskytu nežádoucích účinků a gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulancia a antiagregancia: Doporučuje se 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.

SSRI: Současné podávání systémových NSAID, včetně diklofenaku, a SSRI může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (inhibice agregace krevních destiček a gastrointestinální slizniční porucha (viz bod 4.4)).

Antidiabetika: Během současného podávání diklofenaku s antidiabetiky není klinický účinek antidiabetik ovlivněn. Nicméně byly hlášeny ojedinělé případy, kdy terapie diklofenakem vedla ke vzniku hypoglykemie nebo hyperglykemie, které vyžadovaly úpravu dávkování antidiabetik. Z tohoto důvodu je doporučeno preventivně monitorovat hladinu krevní glukózy při současné terapii.

Methotrexát: Při současném používání může dojít ke zvýšení hladin methotrexátu v plazmě a tím i ke zvýšení jeho toxicity. Opatrnosti je doporučena, pokud jsou NSAID včetně diklofenaku podávány méně než 24 hodin před léčbou nebo po léčbě methotrexátem. Z tohoto důvodu se jako preventivní opatření v průběhu prvního týdne kombinované terapie diklofenakem a methotrexátem doporučuje monitorování krevního obrazu. Při současném podávání NSAID a methotrexátu byly také hlášeny ojedinělé případy pancytopenie.

Cyklosporin: Při současném používání může diklofenak zvyšovat nefrotoxicitu cyklosporinu svým inhibičním účinkem na renální prostaglandiny. V kombinované terapii má být diklofenak podáván v nižších dávkách.

Fenytoin: Pokud je fenytoin podáván současně s diklofenakem, je doporučeno monitorování koncentrací fenytoinu v plazmě kvůli očekávanému zvýšení expozice fenytoinu.

Chinolonová antibiotika: Při současném používání se mohou objevit křeče, a to jak u pacientů s epilepsií či křečemi v anamnéze, tak i bez nich.

Kolestipol a kolestyramin: Kolestipol nebo kolestyramin mohou způsobit zpoždění nebo snížení absorpce diklofenaku. Proto je doporučeno podávat diklofenak nejméně 1 hodinu před nebo 4 až 6 hodin po jejich podání.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschízy po používání inhibitorů syntézy prostaglandinů v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % až 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 embryonální/fetální letalitě. Navíc byla po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody 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 nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství diklofenak podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud diklofenak užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnion a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnion nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství může užívání jakýchkoli inhibitorů syntézy prostaglandinů vyvolat u plodu:

- kardiopulmonální toxicitu (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze),

- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem (viz výše);

na konci těhotenství může u matky a novorozence vést k:

- potenciálnímu prodloužení krvácení a antiagregačnímu účinku, 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 (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Stejně jako jiné NSAID i diklofenak a jeho metabolity prostupují v malých množstvích do mateřského mléka.

Z důvodu vyloučení nežádoucích účinků u kojení nemá být diklofenak během kojení podáván.

Fertilita

Diklofenak může poškodit fertilitu ženy a není doporučen ženám, které chtějí otěhotnět. Poškození je vratné a ustoupí po ukončení terapie.

Má být zváženo přerušení léčby diklofenakem u žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů léčených diklofenakem se mohou objevit poruchy zraku, závratě, vertigo, bolesti nebo točení hlavy, únava, ospalost, malátnost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému. Za těchto okolností pacienti nemají řídit, obsluhovat stroje a provádět jiné činnosti vyžadující zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a jsou řazeny podle četnosti výskytu následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky zahrnují nežádoucí účinky z krátkodobé i dlouhodobé léčby.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné

Agranulocytóza, anémie (včetně hemolytické a aplastické anémie), trombocytopenie, leukopenie.

Poruchy imunitního systému

Vzácné

Hypersenzitivita, anafylaktická a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze a šoku.

Velmi vzácné

Angioedém včetně edému obličeje.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné

Dezorientace, deprese, insomnie, noční můry, podrážděnost, psychotická porucha.

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy, závratě.

Vzácné

Somnolence.

Velmi vzácné

Parestezie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda.

Poruchy oka

Velmi vzácné

Postižení zraku, rozmazané vidění, diplopie.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté

Velmi vzácné

Vertigo.

Tinnitus, postižení sluchu.

Srdeční poruchy

Velmi vzácné

Není známo

Palpitace, bolest na hrudi, srdeční selhání, infarkt myokardu.

Kounisův syndrom

Cévní poruchy

Velmi vzácné

Hypertenze, vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné

Velmi vzácné

Astma včetně dušnosti.

Pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Časté

Vzácné

Velmi vzácné

Není známo

Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha, flatulence, snížená chuť k jídlu.

Gastritida, gastrointestinální krvácení, hemateméza, melena, krvavý průjem, gastrointestinální vřed (s/bez krvácení nebo perforace), proktitida.

Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, porucha jícnu, vředová léze střev s následnou stenózou nebo vznikem blanitých přepážek, pankreatitida.

Ischemická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté

Vzácné

Velmi vzácné

Zvýšení hodnot aminotransferáz.

Hepatitida, žloutenka, jaterní porucha.

Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté

Vzácné

Velmi vzácné

Vyrážka.

Kopřivka.

Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, vypadávání vlasů, fotosenzitivní reakce, purpura včetně alergické purpury, Henochova-Schönleinova purpura, svědění.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné

Akutní renální selhání, hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, renální papilární nekróza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Vzácné

Podráždění v místě aplikace.

Edém.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Gastrointestinální krvácení může být, zejména u starších pacientů, někdy fatální (viz bod 4.4).

Klinické studie a epidemiologické údaje konzistentně ukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojených s používáním

diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování diklofenakem nemá žádné typické klinické projevy. Předávkování může způsobit příznaky jako jsou nauzea, zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, křeče, tinitus, závratě, bolesti nebo točení hlavy, únava, somnolence, halucinace, úzkost a tendence k otokům. V případě závažné otravy může dojít k akutnímu selhání ledvin a k poškození jater.

Léčebné postupy

V případě akutní otravy diklofenakem (a jinými NSAID) mají být použita podpůrná opatření a symptomatická léčba při komplikacích jako jsou hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální poruchy a respirační deprese.

Specifická opatření jako forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci NSAID včetně diklofenaku, kvůli jejich vysoké vazbě na bílkoviny a rozsáhlé metabolizaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Sodná sůl diklofenaku patří mezi deriváty kyseliny fenyloctové. Jedná se o nesteroidní protizánětlivý a protirevmatický lék (NSAID), který se používá jako analgetikum, antiflogistikum s antiedematózním a antipyretickým účinkem.

Mechanismus účinku sodné soli diklofenaku spočívá v inhibici enzymu cyklooxygenázy, který odpovídá za syntézu prostaglandinů a dalších mediátorů zánětu, bolesti a horečky.

Diklofenak příznivě ovlivňuje syntézu makromolekul v pojivové tkáni a inhibuje agregaci krevních destiček.

Při revmatických poruchách a u posttraumatických a pooperačních stavů diklofenak zmírňuje ranní ztuhlost, bolest v klidu nebo při pohybu a snižuje edém.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním i rektálním podání je diklofenak kompletně absorbován. Absorbované množství je lineárně závislé na dávce.

Plazmatické koncentrace závisí na podané dávce. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 30 minut po podání čípku.

Protože se asi polovina diklofenaku metabolizuje už během prvního prostupu játry (tzv. first pass efekt), je plocha pod koncentrační křivkou (AUC) po perorálním podání jen asi poloviční oproti stejné dávce podané parenterálně. Při rektálním podání může k first pass efektu docházet v menší míře.

Po opakovaném podání se farmakokinetické chování nemění. Při dodržení doporučeného schématu dávkování nedochází ke kumulaci látky.

Distribuce

Diklofenak se z 99,7 % váže na plazmatické bílkoviny, především na albumin (99,4 %). Distribuční objem diklofenaku je 0,12-0,17 l/kg. Diklofenak proniká do synoviální tekutiny, ve které jsou dosaženy nejvyšší koncentrace za 2-4 hodiny po dosažení maximální koncentrace v plazmě. Průměrný konečný poločas diklofenaku je 5 hodin. Dvě hodiny po dosažení maximální plazmatické koncentrace je koncentrace léčivé látky v synoviální tekutině už vyšší než v plazmě, a zůstává vyšší po dobu až 12 hodin.

Biotransformace

Biotransformace diklofenaku probíhá částečně glukuronidací intaktní molekuly, ale především jednorázovou a vícečetnou hydroxylací a methoxylací, což má za následek vznik mnoha fenolických metabolitů, z nichž většina je dále převedena konjugací na glukuronidy. Dva z těchto fenolických metabolitů jsou biologicky aktivní, avšak v mnohem menší míře než diklofenak.

Eliminace

Celková systémová clearance diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min (průměrná hodnota $\pm$ SD). Konečný plazmatický poločas je 1 až 2 hodiny. Čtyři z metabolitů, včetně dvou aktivních, mají také krátký plazmatický poločas, a to 1 až 3 hodiny. Přibližně 60 % z podané dávky je vyloučeno močí ve formě glukuronidového konjugátu s intaktní molekulou, a dále jako metabolity, z nichž je většina také převedena konjugací na glukuronidy. Méně než 1 % se vyloučí v nezměněné formě. Zbytek dávky se vylučuje ve formě metabolitů žlučí do stolice.

Linearita/nelinearita

Absorbované množství je přímo úměrné podané dávce.

Věk pacienta nemá žádný vliv na absorpci, biotransformaci ani exkreci.

Při použití obvyklého dávkovacího schématu u pacientů s poškozením ledvin lze na základě kinetiky po jednorázovém podání odvodit, že nedochází ke kumulaci nezměněné léčivé látky. Avšak rychlost eliminace metabolitů diklofenaku může být až čtyřikrát pomalejší.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné odpovídající údaje popisující kinetiku diklofenaku po opakovaném podání.

U pacientů s chronickou hepatitidou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění. U pacientů s alkoholickou cirhózou se farmakokinetické parametry výrazně lišily.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny nové preklinické studie týkající se bezpečnosti diklofenaku.

Neklinické studie odhalily genotoxický potenciál diklofenaku pro somatické a zárodečné buňky myši. Tento účinek byl pozorován po 13týdenní léčbě s použitím dávek 3,5 mg/kg. Po 4 týdnech nebyly pozorovány žádné známky. Tento genotoxický potenciál byl naznačen pouze v jedné z testovacích metod v experimentálních studiích s prokaryoty (*Salmonella typhimurium* a *Bacillus subtilis*), ostatní testy byly negativní.

Studie na zvířatech s využitím potkaních embryí a *Xenopus laevis* odhalily možnou teratogenní toxicitu a vývojovou toxicitu diklofenaku, což bylo pozorováno při koncentracích vyšších, než jakých je dosaženo po podání 100mg čípku u člověka. U březích potkaních samic byla hodnota AUC pro volnou frakci diklofenaku 4x vyšší než u nebřezích samic. U březích samic je rozdíl považován za důsledek nižších koncentrací sérového albuminu a vyšších koncentrací neesterifikovaných mastných kyselin, které inhibují vazbu léčiva na albumin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdý tuk

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.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Strip, Al/PE fólie

Velikost balení: 10 nebo 12 čípků

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

Dr. Müller Pharma s.r.o., U Mostku 182, Pouchov, 503 41 Hradec Králové, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/415/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 10. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 10. 2022