

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veral Retard 100 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivou látkou je diclofenacum natricum.

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje diclofenacum natricum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz
bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Vzhled: bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně vyraženo DSR

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek se používá k léčbě bolestivých stavů při zánětlivých a degenerativních revmatických onemocněních jako jsou revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, dnová atropatie hlavně při akutní atace, polymyozitida a dermatomyozitida, polymyalgia rheumatica, systémový lupus erythematoses, ankylozující spondylitida, osteoartróza periferních kloubů. Je vhodný k léčbě mimokloubního revmatizmu jako periarthrititis humeroscapularis, epicondylitis, tendinitis, tendosynovitis, bolestivý syndrom kratších úseků páteře a též k léčbě pooperačních nebo posttraumatických změn pohybového aparátu jako jsou distorze, luxace, kontuze. Je vhodný jako analgetikum v gynekologii (včetně menstruačních bolestí), v ortopedii, stomatochirurgii, při biliárních a renálních kolikách.

Přípravek Veral Retard je určen k léčbě dospělých osob.

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 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Dospělí:

Artrózy a akutní bolestivé stavy

Podáváme 1 tabletu denně, podle charakteru obtíží, ráno nebo večer. Celková denní dávka by neměla u artróz a akutních bolestivých stavů překračovat 100 mg.

Zánětlivá revmatická onemocnění

Podáváme 1 tabletu denně, podle charakteru obtíží, ráno nebo večer, případně dle klinického stavu lze denní dávku doplnit jinou lékovou formou s obsahem 25-50 mg diklofenaku.

Celkovou denní dávku 150 mg nepřekračujeme.

U primární dysmenorhey může být dávka zvýšena až na 200 mg denně. Léčba by

měla být zahájena při objevení se prvních symptomů a měla by podle potíží trvat jen několik dnů.

Děti a dospívající:

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

Starší pacienti a pacienti s renálním a/nebo hepatálním postižením

U těchto osob není nutná úprava dávkování jinak, než jak je popsáno v bodě 4.4

Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Způsob podání

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

Tablety se užívají celé, nerozkousané. Retardované tablety nelze pūlit.

4.3. Kontraindikace

Přípravek nesmí užívat nemocní se zjištěnou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Při aktivním gastrointestinálním krvácení, ulceraci, perforaci (viz bod 4.4 a 4.8).

Při anamnesticky gastrointestinálním krvácení nebo perforaci ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Při aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickém vředu/hemoragii (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Při stávajícím městnavém srdečním selhání (NYHA II-IV), ischemické chorobě srdeční, periferním arteriálním onemocnění a/nebo cerebrovaskulárním onemocnění.

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

V posledním trimestru těhotenství (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

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

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Obecné účinky

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

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

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

Stejně jako v případě jiných nesteroidních antiflogistik se i v případě diklofenaku mohou ve výjimečných 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.

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

Informace týkající se pomocných látek

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

Během léčby přípravkem Veral Retard není vhodné pít alkoholických nápojů.

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Obecně mají vážnější následky u starších pacientů. Jestliže se u pacientů léčených přípravkem Veral Retard vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být léčivý přípravek ihned vysazen.

Jako u všech NSA, tak i u diklofenaku, je nařízena přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména při podávání přípravku Veral Retard pacientům se symptomy svědčícími o gastrointestinálním onemocnění, s příznaky gastrointestinální ulcerace nebo s anamnézou vředové choroby žaludku nebo střeva, krvácení nebo perforace (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Riziko gastrointestinálního krvácení vzrůstá se zvýšením dávky NSA a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště je-li komplikováno krvácením nebo perforací a u starších osob. U starších osob je vyšší četnost nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální.

Ke snížení rizika gastrointestinální toxicity u těchto pacientů je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s dávkováním na minimální účinné úrovni.

U těchto pacientů a také u pacientů užívajících současně přípravky obsahující nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (aspirin) a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží by měla být zvážena kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo deriváty prostaglandinu jako misoprostol).

U pacientů s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak u starších osob, je nutno sledovat jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení). Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulanty, léky proti srážlivosti krve nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Lékařský dohled je naprosto nutný u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou nemocí, protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Nesteroidní antiflogistika včetně diklofenaku mohou být spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálního anastomotického leaku. Při použití diklofenaku po gastrointestinální operaci se doporučuje pečlivý lékařský dohled a obezřetnost.

Hepatální účinky

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je přípravek Veral Retard 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 Veral Retard pravidelně monitorovat jaterní funkce. Přípravek Veral Retard 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 porfýrií, kteří užívají přípravek Veral Retard, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky

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

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky, včetně přípravku Veral Retard, hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-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 Veral Retard musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání (NYHA-I), protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edémů. Klinické studie a epidemiologické údaje konzistentně poukazují na to, že podávání NSA včetně diklofenaku, obzvláště ve vysokých dávkách (150 mg denně) a po dlouhou dobu, může souviset s mírným zvýšením rizika závažných kardiovaskulárních trombotických příhod (včetně infarktu myokardu a iktu).

Pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) smí být léčeni diklofenakem pouze po pečlivém zvážení.

Protože se kardiovaskulární riziko diklofenaku může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, je nutno podávat nejnižší účinné dávky po nejkratší možnou dobu. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně vyhodnocovat.

Hematologické účinky

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

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

Astma

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím bronchiálním astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, vyklenutím nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí respiračního traktu (zvláště je-li spojena s příznaky podobnými alergické rhinitidě). U těchto pacientů jsou reakce na NSA jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka čtenější než u ostatních

pacientů. Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na některou pomocnou látku projevující se např. kožní reakcí, pruritem nebo kopřivkou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Lithium

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

Digoxin

Pokud je přípravek Veral Retard podáván s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jejich plazmatickou koncentraci. Hladinu digoxinu v séru je třeba monitorovat.

Diuretika a antihypertenziva

Tak jako u jiných NSA současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. betablokátory, ACE inhibitory) může snížit jejich antihypertenzivní účinek. Z tohoto důvodu je potřebná opatrnost při podávání pacientům, zejména starším osobám, a je třeba pravidelně provádět kontrolu krevního tlaku. Pacienti musejí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení léčby a v jejím průběhu, zvláště pak u diuretik a ACE inhibitorů z důvodů zvýšeného rizika nefrotoxicity.

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

Ostatní NSA a kortikosteroidy

Současné podávání diklofenaku a jiných systémových NSA nebo kortikosteroidů může zvýšit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antikoagulancia a antiagregancia

Při souběžném podávání se doporučuje opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení. I když klinická vyšetření nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagancií, existují hlášení o zvýšeném riziku krvácení u pacientů léčených současně diklofenakem a antikoagulancii. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Současné podávání systémových nesteroidních antirevmatik včetně diklofenaku spolu s inhibitory zpětného selektivního vychytávání serotoninu může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinický účinek. Existují ojedinělé případy jak hypoglykemií, tak hyperglykemií při současném užívání diklofenaku, které vyžadovaly změny v dávkování antidiabetik. Proto je doporučeno preventivní monitorování hladiny cukru v krvi při současné léčbě těmito přípravky.

Metotrexát

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

diklofenaku podávány méně než 24 hodin před nebo po léčbě metotrexátem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace metotrexátu v krvi a tím i jeho toxicity.

Cyklosporin

Působením diklofenaku tak jako i jiných nesteroidních protizánětlivých léků na renální prostaglandiny může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyclosporinu. U pacientů užívajících cyklosporin by mělo být zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

Chinolony

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

Fenytoin

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

Cholestipol a cholestyramin

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

Silné inhibitory CYP2C9

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství diklofenak podán, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je diklofenak podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

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

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

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

matku a novorozence na konci těhotenství:

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení, spontánních hlášení nebo literární případy (viz tabulka 1) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle MedDRA.

Nežádoucí účinky jsou řazeny sestupně podle systémů z hlediska očekávané frekvence výskytu dle následujících kritérií: velmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky zahrnují dlouhodobé i krátkodobé použití přípravku.

Tabulka 1

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), agranulocytóza.
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidní reakce (včetně hypotenze a šoku).

Velmi vzácné:	Angioedém (včetně edému obličeje).
Psychiatrické poruchy	
Velmi vzácné:	Dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost, psychotické reakce.
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy, závrať.
Vzácné:	Ospalost.
Velmi vzácné:	Parestézie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda.
Poruchy oka	
Velmi vzácné:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie.
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Závrať.
Velmi vzácné:	Tinitus, porucha sluchu.
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi.
Není známo:	Kounisův syndrom.
Cévní poruchy	
Velmi vzácné:	Hypertenze, vaskulitida.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Astma včetně dušnosti.
Velmi vzácné:	Pneumonie.
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, epigastrická bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu.
Vzácné:	Gastritida, gastrointestinální krvácení, hematemeza, krvavý průjem, meléna, peptický vřed (s krvácením nebo perforací nebo bez těchto komplikací).
Velmi vzácné:	Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, poškození jícnu, vředová léze střev s následnou stenózou nebo vznikem blanitých přepážek, pankreatitida.
Není známo:	Ischemická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšení hodnot aminotransferáz.
Vzácné:	Hepatitida, žloutenka, poškození jater.
Velmi vzácné:	Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Vyrážka.
Vzácné:	Kopřivka.

Velmi vzácné:	Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), 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	
Vzácné:	Edém.

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: 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 NSA včetně diklofenaku zahrnuje léčbu podpůrnou a symptomatickou.

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

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

Podání aktivního uhlí by mělo 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: protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové
ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku:

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

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Na lačno je diklofenak kompletně vstřebáván z gastrointestinálního traktu, avšak díky vysokému first-pass efektu je pouze cca 50% - 60% podané látky systémově dostupné. Maximálních plazmatických hladin dosahuje přibližně za 5 hodin. Pokud je užíván s potravou, je absorpce zpomalena a C_{max} nižší, rozsah absorpce (AUC) však není podstatněji ovlivněn. Maximální koncentrace v synoviální tekutině se opoždějí asi 2-4 hodiny za koncentračním maximem v plazmě. Diklofenak je více než z 99% je vázán na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin.

Distribuce

Diklofenak je distribuován i do synoviální tekutiny, kde postupně dosahuje vyšších hladin než plazmatických. Distribuční objem diklofenaku je relativně malý, v ustáleném stavu (VDss) se pohybuje mezi 0,12 - 0,55 l/kg, zdánlivý distribuční objem (V/F) je 1.4 l/kg.

Biotransformace

Diklofenak podléhá intenzivní metabolizaci v játrech, na jeho metabolizaci se podílí zejména cytochrom P450C9 (CYP2C9), ale i další cytochromy. Hlavním metabolitem je 4'-hydroxy derivát, dále 3'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy a 3'-hydroxy-4'-metoxy deriváty. Jak mateřská látka, tak metabolity dále podléhají konjugaci za vzniku glukuronidů a sulfátů.

Eliminace

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

Celkové systémové clearance diklofenaku se pohybuje mezi 210 - 310 ml/min. Eliminační poločas mateřské látky a většiny metabolitů se pohybuje mezi 1 - 3 hodinami. Výjimkou je 3'-hydroxy-4-metoxymetabolit, který má poločas cca 80 hodin a při opakované aplikaci dochází k jeho postupné kumulaci v plazmě (steady-state při dávkování 2x 75 mg je cca 10 g/ml), k terapeutické účinnosti tento metabolit nepřispívá, není účinný, zatímco hlavní metabolit - 4'-hydroxydiklofenak vykazuje alespoň slabou farmakologickou aktivitu. Při renální insuficienci nedochází ke zvýšení hladin diklofenaku, ale u jehogghfxgjdghjhjdfghjdgghjfgfhjhjihjhghjjhhjhjhhhydroxymetabolitů ano, při jaterní insuficienci

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

Diklofenak snadno přestupuje placentární bariérou a do mléka. V mléce byla naměřena hladina

100 ng/ml při dlouhodobé léčbě diklofenakem dávkou 150 mg/den (odpovídá dávce 0,03 mg/kg/den pro 4 -5 kg kojence pijícího denně 1 litr mateřského mléka).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hydrogenovaný rostlinný olej, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, povidon 30, mastek

6.2. Inkompatibility

Neuplatňují se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 30 tablet (3×10 tablet)

50 tablet (5×10 tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/414/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31.7.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 25.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 11. 2022