

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Diclofenac AL retard 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tableta obsahuje diclofenacum natricum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,23 mg sodíku a 105 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku: hnědočervené, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem přibližně 9 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek je určen k symptomatické terapii u následujících indikací:

- Zánětlivé a degenerativní formy revmatizmu, jako je revmatoidní artritida, osteoartróza, spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy, bolestivé vertebrogenní syndromy, mimokloubní revmatizmus.
- Bolestivé posttraumatické a pooperační záněty a otoky, např. po zubních a ortopedických operacích.
- Bolestivé a zánětlivé stavy v gynekologii, např. primární dysmenorea nebo adnexitida.

Přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů.

#### **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).

##### Dávkování

Doporučená počáteční denní dávka pro dospělé je 100 mg diklofenaku. U lehčích případů a pro dlouhodobou léčbu rovněž postačuje dávka 100 mg denně.

Jestliže jsou symptomy výraznější během noci nebo ráno, je výhodné užívat přípravek večer.

#### Způsob podání

Tablety je nutné polykat vcelku, zapíjet dostatečným množstvím vody. Pacienti citlivější na zažívací obtíže užívají lék s jídlem.

#### Poznámka:

U tohoto léčivého přípravku je léčivá látka vložena do matrice (typ struktury tablety) ze které je postupně uvolňována. Prázdná matrice je někdy vyloučena ve zdánlivě nezměněné formě. Toto neovlivňuje účinnost léčivého přípravku, jelikož i v těchto případech je léčivá látka zcela uvolněna během průchodu střevem.

#### ***Zvláštní skupiny pacientů***

##### **Starší pacienti**

Obecně není nutná žádná úprava dávkování. Pozornost je ovšem zapotřebí zejména u pacientů ve špatném zdravotním stavu nebo u pacientů s nízkou hmotností (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

##### **Porucha funkce ledvin**

Přípravek je kontraindikován u pacientů se selháním ledvin ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (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 Diclofenac AL retard pacientům poruchou funkce ledvin je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

##### **Porucha funkce jater** (viz také bod 5.2. „Farmakokinetické vlastnosti“)

Přípravek 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 Diclofenac AL retard pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

##### **Děti a dospívající do 18 let**

Přípravek není určen k léčbě dětí a dospívajících.

#### **4.3. Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- jestliže byly již dříve při podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků zaznamenány reakce jako jsou angioedém, astma, rhinitis nebo kopřivka
- anamnestické gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky
- aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)

- závažné srdeční selhání
- selhání jater nebo ledvin ( $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ )
- poslední trimestr gravidity
- aktivní gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace

#### 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.

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 Diclofenakem AL retard musí být léčba ihned ukončena.

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.

Také 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 retard 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.

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

##### 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 a častěji se vyskytují u starších pacientů. Jestliže se u pacientů léčených přípravkem Diclofenac AL retard vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být léčivý přípravek ihned vysazen.

Jako u všech NSAID, tak i u diklofenaku, je nařízena přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména při podávání přípravku 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 NSAID a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště byla-li komplikována krvácením nebo perforací

a u starších osob. U starších osob je vyšší četnost nežádoucích účinků NSAID, 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 a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží by měla být zvážena kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo deriváty prostaglandinu jako misoprostol).

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

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.

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

#### 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 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).

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA-I) a 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 možné době. 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 Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíc ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

Diclofenac AL retard musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

### 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 NSAID jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edémem nebo kopřivkou, u kterých jsou tyto obtíže 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.

### Jaterní účinky

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

Stejně tak jako u jiných NSAID může dojít ke zvýšení hodnot (jedné nebo více) jaterních enzymů. Z bezpečnostních důvodů je nutné při delší léčbě přípravkem Diclofenac AL retard pravidelně monitorovat jaterní funkce. Diclofenac AL 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 bez prodromálních příznaků. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterní porfýrií, kteří užívají Diclofenac AL retard, 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 funkce, 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 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 stavu před léčbou.

### Hematologické účinky

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

Jako jiná NSAID, tak i Diclofenac AL retard může přechodně inhibovat krevní srážlivost.

Pacienti s poruchami hemostázy musejí být pečlivě monitorováni.

### Starší pacienti

Pozornost je třeba věnovat starším pacientům vzhledem k jejich zdravotnímu stavu, zejména pokud se jedná o pacienty ve špatném zdravotním stavu nebo o pacienty s nízkou tělesnou hmotností.

### Interakce s NSAID

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Diclofenac AL retard se systémovými NSAID vč. selektivních inhibitorů COX-2 vzhledem k nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

### Pediatrická populace

Pro věkovou skupinu děti a dospívající do 18 let není k dispozici dostatek klinických údajů.

### Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Sacharóza:

Tablety přípravku Diclofenac AL retard obsahují sacharózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Následující interakce zahrnují ty, které byly pozorovány při užívání diklofenaku.

#### Ostatní NSAID a kortikosteroidy

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

#### 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.

#### Induktory CYP2C9

Opatrnost je doporučena při současném podávání diklofenaku s induktory CYP2C9 (jako rifampicin), které může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací a expozice diklofenaku.

#### 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 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).

#### 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 Diclofenac AL retard podáván s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jejich plazmatickou koncentraci. Hladinu digoxinu v séru je třeba monitorovat.

#### Fenytoin

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

#### Diuretika, antihypertenziva, ACE inhibitory

Tak jako u jiných NSAID současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. betablokátory, ACE inhibitory) může snížit jejich antihypertenzní účinek. Z tohoto důvodu je potřeba 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 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).

#### 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 methotrexatem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace methotrexátu 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 cyklosporinu. U pacientů užívajících cyklosporin by mělo být zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

#### Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinické působení. 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.

#### Chinolonové antibakteriální přípravky

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

#### 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.

### **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 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 v průběhu prvního a druhého trimestru 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 vystavovat

plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/ uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše), která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení (antiagregační účinek, který se může projevit 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 tak jako jiná NSAID, tak i diklofenak prostupuje v malém množství do mateřského mléka, Z důvodu vyloučení možných nežádoucích účinků na kojence by přípravek Diclofenac AL retard neměl být během kojení užíván (viz bod 5.2)

### Fertilita

Použití přípravku Diclofenac AL retard, jakož i ostatních NSAID, 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 přerušení léčby přípravkem Diclofenac AL retard.

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

Pacienti, u kterých se při podávání přípravku Diclofenac AL retard 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 diklofenaku, 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 ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $<1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $<1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

Následující nežádoucí účinky zahrnují dlouhodobé i krátkodobé použití diklofenaku i v jiných lékových formách.

**Tabulka 1**

| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>        |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velmi vzácné:                                     | Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické anemie, aplastické anemie), agranulocytóza.           |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                 |                                                                                                               |
| Vzácné:                                           | Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze a šoku.                              |
| Velmi vzácné:                                     | Angioedém (včetně edému obličeje).                                                                            |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                      |                                                                                                               |
| Velmi vzácné:                                     | Dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost, psychotické reakce.                               |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |                                                                                                               |
| Časté:                                            | Bolest hlavy, závratě.                                                                                        |
| Vzácné:                                           | Ospalost.                                                                                                     |
| Velmi vzácné:                                     | Parestezie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda. |
| <b>Poruchy oka</b>                                |                                                                                                               |
| Velmi vzácné:                                     | Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie.                                                                    |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                   |                                                                                                               |
| Časté:                                            | Závratě.                                                                                                      |
| Velmi vzácné:                                     | Tinnitus, porucha sluchu.                                                                                     |
| <b>Srdeční poruchy</b>                            |                                                                                                               |
| Méně časté*:                                      | Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi.                                                |
| Není známo:                                       | Kounisův syndrom.                                                                                             |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |                                                                                                               |
| Velmi vzácné:                                     | Hypertenze, vaskulitida.                                                                                      |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                                                                                                               |
| Vzácné:                                           | Astma včetně dušnosti.                                                                                        |
| Velmi vzácné:                                     | Pneumonie.                                                                                                    |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 |                                                                                                               |
| Časté:                                            | Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, epigastrická bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu.                    |
| Vzácné:                                           | Gastritida, gastrointestinální krvácení, hematemeza, krvavý průjem, meléna, peptický                          |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | vřed s krvácením<br>nebo perforací nebo bez těchto komplikací.                                                                                                                                                                                                       |
| Velmi vzácné:                                    | Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerpace 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                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Časté:                                           | Zvýšení hodnot aminotransferáz.                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vzácné:                                          | Hepatitida, žloutenka, poškození jater.                                                                                                                                                                                                                              |
| Velmi vzácné:                                    | Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater.                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Časté:                                           | Vyrážka.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vzácné:                                          | Kopřivka.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Velmi vzácné:                                    | Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), exofoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura, Henochova-Schönleinova purpura, pruritus.                |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Velmi vzácné:                                    | Akutní poškození ledvin (akutní selhání ledvin), hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, tubulointersticiální nefritida, papilární nekróza.                                                                                                                      |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vzácné:                                          | Edém.                                                                                                                                                                                                                                                                |

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

V souvislosti s léčbou NSAID 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).

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9. Předávkování

### *Příznaky*

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

### *Léčebné postupy*

Opatření při akutní otravě NSAID 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 ztížené dýchání.

Specifická léčba jako forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci NSAID 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 a příbuzná léčiva

ATC kód: M01AB05

#### Mechanismus účinku

Přípravek Diclofenac AL retard 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 příznaků, jako bolest v klidu, bolest při pohybu, ranní ztuhlost, otoky kloubů. U posttraumatických a pooperačních zánětů diklofenak rychle utiňuje spontánní i pohybovou bolest a zmenšuje zánětlivé zduření a edém rány.

Přípravek Diclofenac AL retard je vhodný zejména k léčbě pacientů, u kterých dávka 100 mg odpovídá jejich klinickému obrazu. Možnost použití jedné denní dávky značně zjednodušuje dlouhodobou léčbu a napomáhá vyvarovat se možnosti nesprávného dávkování.

### 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 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 léčivé látky vyšší v synoviální tekutině než v plazmě a zůstává zvýšena po dobu 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 požitě 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  $263 \pm 56$  ml/min. (průměrná hodnota  $\pm$  SD).

Konečný plazmatický poločas je 1 až 2 hodiny. Čtyři z metabolitů, včetně dvou aktivních, mají také krátký poločas vylučování 1 až 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/nonlinearita

Absorbované množství je přímo úměrné podané dávce.

#### Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné na věku závislé významné rozdíly v absorpci, metabolismu a vylučování léčivé látky. Nicméně, u několika starších pacientů se po 15-minutové intravenózní infúzi 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 i

metabolizmus diklofenaku stejn  jako u pacientů bez jaterního onemocnění.

### **5.3 P edklinick  údaje vztahující se k bezpečnosti**

Podle proveden ch předklinických studií akutní a chronick  toxicity, genotoxicity, mutagenity a karcinogenity nepředstavoval diklofenak u člověka v doporu en ch terapeutických dávkách zvl stn  riziko.

Ve standardních předklinických testech na zv ratech nebyl prokázán teratogenn  potenciál diklofenaku u myší, potkan  nebo králíků.

Diklofenak nemá vliv na fertilitu u potkan  obojího pohlaví. S výjimkou minimálního vlivu na plod při dávce toxick  pro samici nebyl ovlivněn pre-, peri- a postnat ln  vývoj mládřat.

Podání NSAID (včetně diklofenaku) inhibovalo ovulaci u králíků a implantaci a placentaci u potkan , a u březích potkan  vedlo k předčasnému uzavěru ductus arteriosus.

U potkan  byly d vky toxick  pro samici spojovány s dystoci , prodlouženou gestaci, sn izen m fetálního přežití a intrauterinn  vývojovou retardaci. M rn  účinek diklofenaku na reproduk n  ukazatele a porod stejn  tak jako na uzavěr ductus arteriosus in utero je farmakologick m důsledkem této t r dy inhibitorů syntézy prostaglandinů (viz bod 4.3 a 4.6).

## **6. FARMACEUTICK  ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Magnesium-stearát, povidon, sacharóza, cetylalkohol, koloidn  bezvod  oxid k emi it .

#### Potahov  vrstva:

Hypromelosa, oxid titaničitý (E171),  erven  oxid  elezit  (E172), makrogol6000, polysorbát 80, mastek.

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4. Zvl stn  opatření pro uchovávání**

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

### **6.5. Druh obalu a obsah balen **

Blistr PVC/Al/papír (b l  nepr hledn ), krabíčka.

Velikost balen :

20, 30, 50 a 100 tablet s prodlou en m uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balen .

### **6.6. Zvl stn  opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky

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

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

29/483/93-C

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

Datum první registrace: 23. 6. 1993  
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 4. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 12. 2022