

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diclofenac Duo PharmaSwiss 75 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje 75 mg diklofenaku sodného (25 mg diklofenaku sodného v enterosolventních peletách a 50 mg diklofenaku sodného v peletách s prodlouženým uvolňováním).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 5,4 mg sodíku a 1 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku: tvrdé želatinové tobolky velikosti 2, se spodní částí bezbarvou, průhlednou, vrchní částí neprůhlednou, světle modrou, na obou částech označení bílým potiskem D 75M, obsahující bílé až krémové pelety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k symptomatické léčbě u následujících onemocnění:

zánětlivé a degenerativní choroby pohybového ústrojí doprovázené bolestí (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, artróza, spondylartróza)

- akutní dnavý záchvat
- mimokloubní revmatismus
- bolestivé stavy a otoky postoperativního a posttraumatického původu, včetně čelistní chirurgie
- bolestivé a zánětlivé gynekologické choroby (např. adnexitida)
- primární dysmenorea.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí:

Obvykle se užívá 75-150 mg sodné soli diklofenaku denně, t.j. jedna až dvě tobolky. Celková denní dávka by neměla překročit 150 mg sodné soli diklofenaku (2 tobolky).

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).

Tobolky se užívají celé před jídlem nebo během jídla, nesmí se kousat ani dělit a zapijí se dostatečným množstvím tekutiny. Užití po jídle zpomaluje nástup účinku přípravku. Ke zmírnění nočních bolestí a ranní ztuhlosti se dávka užívá na noc.

#### Děti a dospívající:

Přípravek Diclofenac Duo PharmaSwiss není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let vzhledem k obsahu léčivé látky diklofenak.

#### Starší pacienti:

Žádná speciální úprava dávky není vyžadována. U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních, které mohou být fatální (viz bod 4.4). Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnížší možnou dávkou diklofenaku a měli by být pečlivě sledováni, zejména na počátku léčby. Doporučená dávka 75 mg (1 tobolka) by se měla užívat po co nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků a neměla by se dále zvyšovat.

#### Pacienti s poškozením renálních funkcí:

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením renálních funkcí není vyžadována úprava dávky. Pro pacienty se závažným postižením funkce ledvin viz bod 4.3.

#### Pacienti s poškozením jaterních funkcí:

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jaterních funkcí není vyžadována úprava dávky. Pro pacienty se závažným postižením funkce jater viz bod 4.3.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Stejně jako ostatní nesteroidní antirevmatika (NSAID) je i diklofenak kontraindikován u pacientů se záchvaty astmatu, kopřivky nebo akutní rhinitidy vzniklými na podkladě užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID;
- Neobjasněné poruchy krvetvorby;
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky;
- Cerebrovaskulární nebo jiné aktivní krvácení;
- Závažné poškození jaterních nebo renálních funkcí;
- Závažné srdeční selhání;
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- Posledním trimestr gravidity (viz bod 4.6).

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

#### Obecné

Stejně jako u jiných NSAID, k alergickým reakcím včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce může dojít v ojedinělých případech po podání diklofenaku i bez předchozí expozice léku.

Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak. Při prvních známkách výskytu jakékoli hypersenzitivní reakce po užití přípravku se léčba musí ukončit. Opatření nutná z lékařského hlediska, musí být zahájena odborným personálem v souladu s existujícími symptomy.

Stejně jako ostatní NSAID, může diklofenak svými farmakodynamickými vlastnostmi maskovat příznaky infekce. Pacientovi musí být, proto doporučeno navštívit lékaře ihned při příznacích infekce po zahájení léčby diklofenakem nebo při jejich zhoršení během léčby diklofenakem. Lékař musí posoudit, zda je indikována protiinfekční/antibiotická terapie.

Nežádoucí účinky mohou být sníženy použitím nejnižší účinné dávky diklofenaku po co nejkratší dobu potřebnou k léčbě příznaků (viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

#### Gastrointestinální bezpečnost

Přípravek Diclofenac Duo PharmaSwiss by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 z důvodu nedostatku důkazů o synergické výhodě a vzhledem k potenciálu aditivních nežádoucích účinků.

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.

#### Starší pacienti

U starších pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost vzhledem k jejich zdravotnímu stavu. Nejnižší účinná dávka se doporučuje zejména u křehkých starších pacientů nebo u pacientů s nízkou tělesnou hmotností.

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální.

#### Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace

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.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. U těchto pacientů je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s dávkováním na minimální účinné úrovni.

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

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

Zvláštní opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby diklofenakem objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

Přísný lékařský dohled je nutný u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou chorobou, protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

#### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

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

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

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.

#### Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitis, Stevens-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.

Diclofenac Duo PharmaSwiss musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

#### Vliv na játra

Pečlivý lékařský dohled je zapotřebí při předepisování diklofenaku pacientům s poruchou funkce jater, protože jejich stav se může zhoršit.

Stejně jako u jiných NSAID včetně diklofenaku, se mohou hodnoty jednoho nebo více jaterních enzymů zvyšovat. Během dlouhodobé léčby diklofenakem se doporučuje pravidelné sledování funkce jater jako preventivní opatření. Pokud abnormální hodnoty jaterních testů přetrvávají nebo se zhoršují, pokud se vyskytnou klinické příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, nebo v případě jiných projevů (např. eozinofilie, exantém), by měl být diklofenak vysazen. Hepatitida se může při použití diklofenaku projevit i bez prodromálních příznaků.

Opatrnost je vyžadována při použití diklofenaku u pacientů s jaterní porfyrií, protože může dojít k vyvolání záchvatu.

#### Poruchy funkce ledvin a srdce

V souvislosti se zadržováním tekutin a vznikem otoků hlášených při léčbě NSAID včetně diklofenaku, je třeba zvláštní opatrnosti u pacientů s poruchou funkce srdce nebo ledvin, s hypertenzí v anamnéze, u starších osob, u pacientů užívajících souběžně diuretika nebo přípravky, které mohou významně ovlivnit funkci ledvin a u pacientů s významnou deplecí extracelulárního objemu z jakéhokoliv důvodu, např. před nebo po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3). V těchto případech se monitorování funkce ledvin doporučuje jako preventivní opatření při použití diklofenaku. Vysazení léčby obvykle znamená návrat ke stavu před léčbou.

### Hematologické účinky

Jako u ostatních NSAID, může diklofenak dočasně inhibovat agregaci krevních destiček.

Pacienti s poruchami hemostázy by měli být pečlivě sledováni.

Použití diklofenaku je určeno pouze ke krátkodobé léčbě. Při dlouhodobé léčbě se pro diclofenac doporučuje jako u jiných nesteroidních antirevmatik, monitorování krevního obrazu.

### Respirační a alergická onemocnění

U pacientů s astmatem, sezónní alergickou rýmou, zduřením nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí dýchacích cest (zejména v případě že je spojena s příznaky podobnými alergické rýmě), může být reakce na NSAID v podobě exacerbace astmatu (tzv. nesnášenlivost analgetik/analgetické astma), Quinckeho edém a kopřivka častější než u ostatních pacientů. Proto je třeba zvláštní opatrnosti u těchto pacientů (přípravenost na urgentní zásah). To platí i pro pacienty, u kterých se vyskytla alergická reakce na jiné látky, např. v podobě kožní reakce, pruritu nebo kopřivky.

Diclofenac je možné podávat pouze po pečlivém vyhodnocení poměru riziko/přínos:

- při vrozené poruše metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie);
- u systémového lupus erythematoses (SLE) nebo u smíšeného onemocnění pojivové tkáně (viz bod 4.8).

Při dlouhodobém užívání analgetik se mohou vyskytnout bolesti hlavy, které nesmějí být léčeny zvýšenými dávkami léčivého přípravku.

Obecně lze říci, že dlouhodobé užívání analgetik, zvláště pokud jde o kombinaci několika různých léčivých látek s analgetickým účinkem, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie).

Užívání NSAID s alkoholem může potencovat nežádoucí účinky způsobené léčivou látkou, a to zejména ty, které ovlivňují gastrointestinální trakt, nebo centrální nervový systém.

### Sodík

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

### Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg propylenglykolu v jedné tobolce.

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

### Jiná nesteroidní antirevmatika, včetně salicylátů

Při podání více NSAID současně se může zvýšit riziko vzniku gastrointestinálních vředů a krvácení v důsledku synergického efektu. Současné podávání diklofenaku a jiných NSAID se proto nedoporučuje (viz bod 4.4).

### Digoxin, fenytoin, lithium

Užívání diklofenaku společně s digoxinem, fenytoinem nebo lithiem, může zvýšit koncentrace těchto léčivých přípravků v krvi. Sledování hladiny lithia v séru je nezbytné. Sledování hladiny digoxinu v séru a hladiny fenytoinu se doporučuje.

### Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté angiotensinu II

Stejně jako u ostatních NSAID současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) inhibitory, antagonisty angiotensinu II), může způsobit snížení jejich antihypertenzního účinku.

Proto je nutné tuto kombinaci podávat s opatrností a u pacientů, zejména starších, je třeba krevní tlak pravidelně kontrolovat. Pacienti musí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení souběžné terapie a dále v pravidelných intervalech, a to zejména pro diuretika a ACE inhibitory vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity. Současná léčba kalium šetrnými diuretiky může být spojena s hyperkalémií, hladina draslíku v séru by proto měla být opakovaně kontrolována (viz bod 4.4).

#### Glukokortikoidy

Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).

#### Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Současné užívání může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

#### Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván společně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinický účinek. Nicméně, byly izolovaně hlášené případy hypoglykemických a hyperglykemických účinků vyžadujících změny v dávkování antidiabetik během léčby diklofenakem. Z tohoto důvodu se sledování hladiny glukózy v krvi doporučuje jako preventivní opatření při současné léčbě NSAID.

#### Methotrexát

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance methotrexátu, čímž může dojít ke zvýšení hladiny methotrexátu. Zvýšená opatrnost se doporučuje, pokud jsou NSAID včetně diklofenaku podávány méně než 24 hodin před nebo po léčbě methotrexátem, protože koncentrace methotrexátu v krvi může stoupat spolu s toxicitou této látky.

#### Cyklosporin

Diklofenak, stejně jako ostatní NSAID, může zvýšit riziko nefrotoxicity cyklosporinu vzhledem k účinku na renální prostaglandiny. Proto by měl být diklofenak podáván u pacientů, užívajících cyklosporin, v nižších dávkách.

#### 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.

#### Probenecid

Léčivé přípravky, které obsahují probenecid, mohou zpomalit vylučování diklofenaku.

#### Chinolonová antibiotika

Byly hlášeny ojedinělé případy křečí, které mohou být důsledkem současného užívání chinolonů a NSAID.

#### Kolestipol a cholestyramin

Tyto látky mohou způsobit zpoždění či snížení absorpce diklofenaku. Proto se doporučuje podávat diklofenak minimálně jednu hodinu před nebo 4 až 6 hodin po podání kolestipolu / cholestyraminu.

#### Silné inhibitory CYP2C9

Obezřetnost se doporučuje při současném podávání diklofenaku se silnými inhibitory CYP2C9 (např. sulfapyrazon a vorikonazol), které by mohlo vést k významnému zvýšení maximální plazmatické koncentrace a expozice organismu vůči diklofenaku v důsledku inhibice jeho metabolismu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivňovat těhotenství nebo vývoj embrya nebo plodu. Údaje z epidemiologických studií ukazují na zvýšené riziko potratu, malformací srdce a gastroschizy po užívání inhibitorů prostaglandinů na začátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1% na přibližně 1,5%. Riziko se zvyšuje s dávkou a délkou terapie.

U zvířat podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů ukázalo zvýšení pre- a post-implantačních ztrát a embryo-fetální letalitu. Navíc u zvířat, která dostávala v období organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána 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 oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

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

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu. Proto je přípravek Diclofenac Duo PharmaSwiss během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

#### Kojení

Stejně tak jako jiná NSAID i diklofenak prostupuje do mateřského mléka, avšak v tak malém množství, že není pravděpodobné ovlivnění kojeného dítěte. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je navíc riziko kumulace v organismu minimální. Jestliže je nutné, aby kojící matka diklofenak užívala, měla by jej užívat vždy jen krátkodobě, po posledním, večerním kojení před nejdelším spánkem dítěte. Po dobu léčby je třeba sledovat možné změny v projevech dítěte a v případě potíží zvážit odstavení dítěte. Pokud je předepsána delší léčba, je vhodné rovněž zvážit

včasně odstavení dítěte.

### Fertilita

Použití diklofenaku, jako jiných léčivých přípravků inhibujících cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může narušit ženskou plodnost, a není proto doporučeno pro ženy, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním, nebo které podstupují vyšetření pro neplodnost, by mělo být podávání diklofenaku ukončeno.

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

Po užití nesteroidních antirevmatik se mohou objevit nežádoucí účinky, jako jsou poruchy zraku, závratě, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému. V případě výskytu těchto nežádoucích účinků by pacienti neměli řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu za použití následující konvence:

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)

Je třeba mít na paměti, že následující nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou převážně závislé na dávce a liší se mezi jednotlivci.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy, mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4).

Po léčbě byla pozorována také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolesti, meléna, hematemeza, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

V souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byl hlášen edém, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. (viz body 4.3 a 4.4 Kontraindikace a Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

### Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: hematopoetické poruchy (anémie včetně hemolytické a aplastické anémie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza).

Prvními příznaky mohou být: horečka, bolest v krku, povrchní poranění v ústech, příznaky podobné chřipce, těžká únava, krvácení z nosu a krvácení do kůže.

### Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersensitivita, anafylaktická a anafylaktoidní systémová reakce včetně hypotenze, tachykardie a šoku. Pacient musí být poučen, že je nutné při potížích okamžitě vyhledat lékaře a diklofenak dále neužívat.

Velmi vzácné: angioneurotický edém, včetně otoku obličeje, otoku jazyka a otoku hrtanu se



zúžením dýchacích cest.

Pokud se některý z těchto příznaků objeví, což může být i při prvním podání, léčba diklofenakem musí být ukončena.

#### Infekce a infestace

Velmi vzácné: zhoršení infekčních zánětů např. vývoj nekrotizující fasciitis byl popsán ve stejném čase jako systémové užívání NSAID. Toto je možná spojeno s mechanismem účinku NSAID.

Pokud se objeví příznaky infekce při zahájení léčby nebo zhoršení infekce při podávání diklofenaku, musí pacient vyhledat bez prodlení lékaře. Je nutné zkontrolovat, zda je antiinfekční/antibiotická léčba indikována.

#### Poruchy nervového systému

Časté: poruchy CNS, jako jsou bolesti hlavy a závratě, neklid. Vzácné: somnolence.

Velmi vzácné: cévní mozková příhoda, poruchy citlivosti, poruchy chuti, poruchy paměti, křeče, třes, úzkost, aseptická meningitida se ztuhlostí šíje, bolestí hlavy, nevolností, zvracením nebo zastřením vědomí. Pacienti s autoimunitním onemocněním (SLE, smíšené onemocnění pojivové tkáně), jsou pravděpodobně náchylnější k tomuto postižení

#### Oční poruchy

Velmi vzácné: poruchy zraku (rozmazané vidění, diplopie)

#### Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Velmi vzácné: tinnitus, přechodné poruchy sluchu.

#### Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: dezorientace, nespavost, podrážděnost, psychotické reakce, deprese, pocity úzkosti, noční děsy.

#### Srdeční poruchy

Velmi vzácné: palpitace, bolest na hrudi, edém, srdeční selhání, infarkt myokardu.

Není známo: Kounisův syndrom

#### Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypertenze, vaskulitida,

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: astma včetně dyspnoe

Velmi vzácné: pneumonitis

#### Gastrointestinální poruchy

Peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších lidí (viz bod 4.4).

Časté: nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha, nechutenství.

Vzácné: gastritida, krvácení do zažívacího traktu, hematemeza, krvácivý průjem, melena, gastrointestinální vřed (s nebo bez krvácení nebo perforace).

Velmi vzácné: pankreatitida, kolitida (včetně hemoragické kolitidy, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby) (viz bod 4.4), stomatitida, včetně ulcerózní stomatitidy, glositida, léze jícnu, zácpa, střevní striktury.

Není známo: ischemická kolitida

Pacient musí být poučen, aby přestal užívat přípravek a vyhledal lékaře ihned, pokud se objeví silná bolest v nadbřišku nebo pokud se vyskytne meléna nebo hematemeza.

#### Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení enzymů sérové aminotransferázy. Vzácné: hepatitida, žloutenka, jaterní selhání.

Velmi vzácné: fulminantní hepatitida (bez prodromálních příznaků), nekróza jater, jaterní selhání.

Jaterní funkce by měly být v průběhu dlouhodobé léčby pravidelně monitorovány. Při dlouhodobé léčbě by měl být krevní obraz pravidelně sledován.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: vyrážka.

Vzácné: urtikarie

Velmi vzácné: ekzém, erytém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, vypadávání vlasů, svědění, fotosenzitivita, purpura (i alergické purpury) a bulózní kožní reakce jako Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom).

#### Poruchy ledvin a močových cest Vzácné: edém

Velmi vzácné: akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom, papilární nekróza.

#### 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

Neexistuje žádný typický klinický obraz v důsledku předávkování diklofenakem. Předávkování může způsobit příznaky, jako jsou poruchy centrálního nervového systému (bolest hlavy, závrať, ospalost a ztráta vědomí), zvracení, krvácení do zažívacího traktu, průjem, tinnitus nebo křeče. V případě těžké otravy, může dojít k akutnímu selhání ledvin a jater.

### Léčebná opatření

Léčba akutní otravy NSAID, včetně diklofenaku, sestává z podpůrných opatření a symptomatické léčby. Podpůrná opatření a symptomatická léčba by měla řešit komplikace jako je hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální poruchy a respirační deprese.

Zvláštní opatření, jako je forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfúze nejsou pravděpodobně účinné při eliminaci NSAID, včetně diklofenaku, vzhledem k jejich silné vazbě na bílkoviny a extenzivní metabolismus.

Podání aktivního uhlí by mělo být zváženo co nejdříve po potenciálně toxickém předávkování a

také vyprázdnění žaludku (např. vyvolání zvracení, výplach žaludku) v případě potenciálně život ohrožujícího předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva ATC kód: M01AB05

Diklofenak je derivát kyseliny fenyloctové. Má protizánětlivé, analgetické, antipyretické a antiagregační účinky, které jsou způsobeny potlačením syntézy prostaglandinů (inhibice cyklooxygenázy, která se účastní při tvorbě prekursorů prostaglandinů a tromboxanů z kyseliny arachidonové).

Diklofenak vykazuje rychlý analgetický efekt v léčbě primární dysmenorey.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce a metabolismus

Po požití je diklofenak kompletně absorbován distálně od žaludku. Jeho plazmatická koncentrace je úměrná podané dávce. V synoviální tekutině dosahuje nejvyšší koncentrace o 2-4 hodiny později než v plazmě a zůstává vyšší než v plazmě po dobu 12 hodin. Asi polovina perorálně podaného množství účinné látky je metabolizována v játrech (first pass effect). Při srovnání parenterální a perorální aplikace je systémové využití perorálně podaného diklofenaku asi 50%. Diklofenak se váže na plazmatické bílkoviny v 99,7 % (hlavně albumin). Plazmatický poločas eliminace diklofenaku ze synoviální tekutiny je 3-6 hodin.

#### Eliminace

Asi 60-70 % podané dávky je vyloučeno ledvinami ve formě inaktivních metabolitů, minimálně ve formě aktivních metabolitů; Asi 30% podané dávky je eliminováno stolicí z toho méně než 1 % je eliminováno v nezměněné formě.

Absorpce, metabolismus a eliminace nezávisí na věku. Je-li dodrženo dávkování, diklofenak se nekumuluje v organismu ani při poruše renálních či jaterních funkcí.

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

#### Akutní toxicita

LD 50 u myší je 390 mg/kg, u potkanů 150 mg/kg

#### Chronická toxicita, kancerogenita, genotoxicita, reprodukční toxicita

Studie mutagenity, kancerogenity: v provedených studiích nevykazoval diklofenak žádné mutagenní, kancerogenní nebo teratogenní působení.

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a pravděpodobně důležité pro klinické použití, byly následující:

Dlouhodobé podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů ukázalo u pokusných zvířat zvýšení pre- a post-implantačních ztrát a embryo-fetální letalitu. Navíc u zvířat, která dostávala v období organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### *Enterosolventní pelety*

mikrokrystalická celulóza

povidon K25

koloidní bezvodý oxid křemičitý

kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1

propylenglykol

mastek

### *Pelety s prodlouženým uvolňováním*

mikrokrystalická celulóza

povidon K25

koloidní bezvodý oxid křemičitý

amonio-methakrylátový kopolymer typ B (granulovaný)

amonio-methakrylátový kopolymer typ A (granulovaný)

triethyl-citrát

mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý, neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr nebo čirý, bezbarvý, transparentní PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 30 tobolek

### **Upozornění:**

Text na blistru je v rumunštině. Překlad textu je uvedený v Příbalové informaci.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus Dublin 24, D24PPT3, Irsko

### **SOUBĚŽNÝ DOVOZCE:**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/967/95-C/PI/030/22

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14.03.2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

14.03.2023