

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VERAL 50 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 gastrorezistentná tableta obsahuje 50 mg sodnej soli diklofenaku.

Pomocná látka so známym účinkom: liek obsahuje laktózu (mliečny cukor) 38 mg/tbl
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.
Šošovkovité obalené gastrorezistentné tablety bledohnedej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na liečbu zápalových prejavov kĺbov (bolesť a opuch), pri zápalových a degeneratívnych reumatických ochoreniach ako sú reumatoidná artritída, juvenilná reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, polymyozitída a dermatomyozitída, systémový lupus erythematosus, ďalej sa používa v liečbe metabolických reumatických chorôb ako je dnová artritída najmä pri akútnom ataku a tiež pri ataku artikulárnej chondrokalcinózy. Používa sa v liečbe degeneratívnych reumatických chorôb, ku ktorým patrí osteoartróza periférnych a koreňových kĺbov a chrbtice. Je vhodný na liečbu mimokĺbového reumatizmu ako je periarthritis humeroscapularis, epicondylitis, endinitis, bolestivý syndróm kratších úsekov chrbtice, rovnako aj na liečbu posttraumatických alebo pooperačných zmien pohybového aparátu ako je distorzia, luxácia, kontúzia.

VERAL 50 mg je vhodný tiež na symptomatickú liečbu bolestí pri migréne a dysmenorey a pri symptomatickej liečbe febrilných stavov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

V liečbe zápalových a degeneratívnych kĺbových ochorení tvorí dennú dávku 100-150 mg, ktorá sa rozdelí do 2-3 čiastkových dávok. U menej závažných stavov podávame 75-100 mg denne.

U dospelých nad 15 rokov sa dávkovanie pohybuje v intervale 2-3 mg/kg telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

U pacientov nad 70 rokov sa na začiatku liečby odporúča podať len polovicu obvyklej dávky pre dospelých. Ak je táto dávka klinicky neefektívna a je dobre tolerovaná možno ju v priebehu liečby zvýšiť.

Vedľajšie účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Pediatrická populácia

Vzhľadom na množstvo účinnej látky, VERAL 50 mg nie je určený na liečbu detí a dospievajúcich do 15 rokov.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú celé, nerozhryzené pri jedle alebo po ňom. Vzhľadom na to, že liek VERAL sú gastrorezistentné tablety môže sa v prípade potreby (dosiahnutie rýchleho nástupu účinku) užiť aj nezávisle od jedla. Odporúča sa zapíť pohárom vody a po užití zostať sedieť alebo stáť 15 až 30 minút ako prevencia uviaznutia lieku v pažeráku, kde by mohol spôsobiť iritáciu sliznice.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívny žalúdočný alebo intestinálny vred, krvácanie alebo perforácia.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v anamnéze súvisiaca s predchádzajúcou NSAID terapiou. Aktívny alebo rekurentný peptický vred/krvácanie (dva alebo viac prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania).
- Rovnako ako ostatné nesteroidné antireumatiká (NSAID) je aj diklofenak kontraindikovaný u pacientov so záchvatmi astmy, urtikárie alebo akútnej rinitídy, ktoré vznikli na základe užívania kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidných protizápalových látok.
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Závažné zlyhanie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).
- Preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziko nižšie).

Je nutné sa vyvarovať súčasnému použitiu diklofenaku so systémovými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 vzhľadom na neprítomnosť synergického benefitu a možnosť vzniku kumulatívnych nežiaducich účinkov.

Pozornosť je potrebné venovať starším pacientom vzhľadom na ich zdravotný stav. Zvlášť sa odporúča podávať najnižšiu účinnú dávku starším pacientom so zlým zdravotným stavom alebo nízkou telesnou hmotnosťou.

Tak ako pri iných NSAID, v zriedkavých prípadoch sa môžu objaviť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak.

Maskovanie príznakov infekcie

Tak ako iné NSAID, VERAL 50 mg môže vzhľadom na svoje farmakodynamické vlastnosti potláčať príznaky a prejavy infekcie.

Gastrointestinálne účinky

Ako u ostatných NSAID vrátane diklofenaku bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia vredu, ktoré môžu byť fatálne a ktoré sa môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby buď s varujúcimi príznakmi alebo aj bez nich, ktoré svedčia o týchto komplikáciách aj bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod. U starších pacientov majú vo všeobecnosti nežiaduce účinky závažnejšie následky. V prípade výskytu gastrointestinálneho krvácania alebo ulcerácie u pacientov užívajúcich diklofenak, musí byť liek vysadený.

Tak ako pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, dôsledná kontrola zdravotného stavu a opatrnosť je nutná najmä pri predpisovaní diklofenaku pacientom so symptómami poukazujúcimi na gastrointestinálne ochorenie alebo na vredovú chorobu žalúdka alebo čreva, krvácanie alebo perforáciu v anamnéze (pozri časť 4.8). Riziko gastrointestinálneho krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID a u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou a u starších osôb. U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich účinkov na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácie, ktoré môžu byť fatálne.

Na zníženie rizika gastrointestinálnej toxicity u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou, a u starších ľudí, je potrebné liečbu začať a udržiavať na najnižšej účinnej dávke.

U týchto pacientov a tiež u pacientov, ktorí potrebujú súčasne užívať lieky obsahujúce nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iné lieky pravdepodobne zvyšujúce riziko gastrointestinálnych ťažkostí, sa má zvážiť kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo misoprostolom).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä staršie osoby, majú ohlásiť akékoľvek neobvyklé abdominálne príznaky (zvlášť gastrointestinálne krvácanie). Opatrnosť sa odporúča u pacientov súčasne užívajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, napr. systémové kortikosteroidy, antikoagulanciá, antitrombocytárne látky alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (pozri časť 4.5).

Dôsledný lekársky dohľad sa vyžaduje aj u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Používanie NSAID vrátane diklofenaku môže súvisieť so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho anastomotického leaku (presakovania). Pri použití diklofenaku po gastrointestinálnom chirurgickom zákroku sa odporúča starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť.

Hepatálne účinky

Dôsledný lekársky dohľad sa vyžaduje pri predpisovaní diklofenaku pacientom so zhoršenou funkciou pečene, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia.

Tak ako pri iných NSAID, vrátane diklofenaku, sa môžu zvýšiť hodnoty jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Pri dlhodobej liečbe diklofenakom sa odporúča z bezpečnostných dôvodov pravidelne kontrolovať pečeňové funkcie. Ak abnormálne hodnoty testov funkcie pečene pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak sa objavia klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na ochorenie pečene, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), diklofenak sa má vysadiť. Hepatitída môže vzniknúť pri užívaní diklofenaku bez prodromálnych symptómov.

Opatrnosť je potrebná pri podaní diklofenaku pacientom s hepatálnou porfýriou, pretože môže vyvolať porfýrický záchvat.

Renálne účinky

Pretože sa v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku zaznamenala retencia tekutín a edémy, mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so zhoršenou funkciou srdca alebo obličiek,

hypertenziou v anamnéze, u starších pacientov, u pacientov súčasne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek a u pacientov, u ktorých z akéhokoľvek dôvodu dochádza k výraznej deplícii extracelulárnej tekutiny, napr. pred alebo po väčších chirurgických zákrokoch (pozri časť 4.3). Keď sa diklofenak podáva v takýchto prípadoch, z bezpečnostných dôvodov sa odporúča monitorovať funkciu obličiek. Po prerušení liečby zvyčajne nasleduje zotavenie do pôvodného stavu.

Účinky na kožu

Závažné kožné reakcie, niektoré fatálne, zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s užívaním NSAID vrátane diklofenaku (pozri časť 4.8). Riziko týchto reakcií sa zdá byť vyššie u pacientov vo včasnom štádiu liečby, pretože výskyt reakcií sa u väčšiny prípadov objavil v prvom mesiaci liečby. Diklofenak musí byť vysadený pri prvých príznakoch kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo pri akejkolvek inej známke hypersenzitivity.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Je potrebné použiť a monitorovať pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo zlyhaním srdca (NYHA-I), pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené prípady retencie tekutín a edémov. Klinické štúdie a epidemiologické údaje konzistentne poukazujú na to, že podávanie NSAID vrátane diklofenaku, obzvlášť vo vysokých dávkach (150 mg denne) a po dlhú dobu, môže spôsobovať mierne zvýšenie rizika závažných arteriálnych trombotických príhod (vrátane infarktu myokardu a mozgovej príhody).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musia byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení.

Pretože sa kardiovaskulárne riziko diklofenaku môže zvýšiť s dávkou a dĺžkou liečby, je nutné podávať najnižšie účinné dávky po najkratšiu možnú dobu. Pacientovu potrebu symptomatickej úľavy a jeho odozvu na liečbu je nutné pravidelne vyhodnocovať.

Hematologické účinky

Počas dlhodobej liečby diklofenakom sa odporúča, tak ako pri iných NSAID, monitorovať krvný obraz.

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže prechodne inhibovať agregáciu trombocytov. Pacientov s poruchami hemostázy je potrebné starostlivo sledovať.

Astma v anamnéze

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, opuchnutím nosovej sliznice (napr. nosovými polypmi), chronickou obštrukčnou broncho-pulmonárnou chorobou alebo chronickými infekciami dýchacej sústavy (najmä ak sú spojené so symptómami podobnými alergickej nádche), sú reakcie na NSAID ako je exacerbácia astmy (tzv. intolerancia analgetík/analgetická astma), Quinckeho edém alebo urtikária častejšie ako u ostatných pacientov. Preto sa u takýchto pacientov odporúčajú osobitné bezpečnostné opatrenia (pripravenosť na okamžitú pomoc). Platí to aj pre pacientov s alergickými reakciami na iné látky, napr. s kožnými reakciami, pruritom alebo urtikáriou.

Pomocné látky

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Užívanie alkoholu počas liečby liekom zvyšuje riziko poškodenia žalúdočnej sliznice.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie zahŕňajú interakcie pozorované pri gastrorezistentných tabletách a iných liekových formách diklofenaku vo vysokých dávkach.

Lítium: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie lítia v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu lítia.

Digoxín: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie digoxínu v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu digoxínu.

Diuretiká a antihypertenzíva

Tak ako iné NSAID, diklofenak pri súčasnom použití s diuretikami alebo antihypertenzívami (napr. beta-blokátormi, ACE inhibítormi) môže zoslabiť ich antihypertenzívny účinok. Preto je pri podávaní tejto kombinácie potrebná opatrnosť a u pacientov, zvlášť starších, sa má pravidelne kontrolovať krvný tlak. Pacienti majú byť primerane hydratovaní. Po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch je potrebné venovať pozornosť monitorovaniu funkcie obličiek, najmä pri diuretikách a ACE inhibítoroch vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity. Súčasné podávanie s liekmi šetriacimi draslík môže viesť k zvýšeniu sérových hladín draslíka, preto sa majú často kontrolovať (pozri časť 4.4).

Iné NSAID a kortikosteroidy

Súčasné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID alebo kortikosteroidov môže zvýšiť frekvenciu výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a antitrombocytové lieky

Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4). Aj keď z klinických výskumov nevyplýva, že diklofenak ovplyvňuje účinok antikoagulancií, u pacientov užívajúcich súbežne diklofenak a antikoagulanciá boli hlásené prípady zvýšeného rizika krvácania. Preto sa odporúča pozorné sledovanie takýchto pacientov.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

Súbežné podávanie systémových NSAID, vrátane diklofenaku a SSRI môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká

Klinické štúdie ukázali, že diklofenak sa môže podávať súčasne s perorálnymi antidiabetikami bez toho, aby to ovplyvnilo ich klinický účinok. Ojedinele však boli hlásené prípady hypoglykemických aj hyperglykemických účinkov, ktoré si vyžiadali zmenu dávkovania antidiabetík počas liečby diklofenakom. Preto sa ako bezpečnostné opatrenie počas súčasnej liečby odporúča monitorovať hladinu glukózy v krvi.

Metotrexát

Diklofenak môže inhibovať tubulárny renálny klírens metotrexátu, a tým zvýšiť hladinu metotrexátu. Odporúča sa opatrnosť, keď sa NSAID, vrátane diklofenaku podávajú menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, pretože koncentrácie metotrexátu v krvi môžu stúpnuť a môže sa zvýšiť jeho toxicita.

Cyklosporín

Diklofenak, tak ako iné NSAID, môže účinkom na obličkové prostaglandíny zvýšiť nefrotoxicitu cyklosporínu. Preto sa má podávať v nižších dávkach, ako sa používa u pacientov, ktorí nedostávajú cyklosporín.

Chinolónové antibakteriálne liečivá

Ojedinele boli zaznamenané hlásenia kŕčových stavov, ktoré mohli byť vyvolané súčasným použitím chinolónov a NSAID.

Fenytoín

Ak je fenytoín užívaný súčasne s diklofenakom, je potrebné sledovať plazmatické koncentrácie

fenytoínu, kvôli predpokladanému nárastu expozície fenytoínu.

Kolestipol a kolestyramín

Tieto látky môžu spôsobiť oneskorenú alebo zníženú absorpciu diklofenaku. Preto je odporúčené podávať diklofenak minimálne jednu hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po podaní kolestipolu/kolestyramínu.

Silné inhibítory CYP2C9

Odporúča sa opatrnosť, ak sa diklofenak užíva spolu so silnými inhibítormi CYP2C9 (ako je sulfinpyrazón a vorikonazol), pretože to môže viesť k výraznému zvýšeniu vrcholnej plazmatickej koncentrácie a expozície diklofenaku v dôsledku inhibície metabolizmu diklofenaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Tak ako iné NSAID, použitie diklofenaku môže oslabiť fertilitu žien a neodporúča sa podávať ho ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre infertilitu, sa má zvážiť vysadenie diklofenaku.

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať tehotenstvo a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolutné riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov ukázalo zvýšenie pre- a postimplantačných strát a embryo-fetálnu letalitu. Navyše u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov bola popísaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie VERAL 50 mg spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto VERAL 50 mg nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak VERAL 50 mg užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii VERAL 50 mg počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba VERALom 50 mg sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je VERAL 50 mg počas tretieho trimestra gravidity kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Tak ako iné NSAID, aj diklofenak v malých množstvách prestupuje do materského mlieka. Preto sa VERAL 50 mg nemá podávať v období dojčenia, aby sa zabránilo nežiaducim účinkom na dojča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas používania VERALU 50 mg vyskytnú poruchy videnia, závraty, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy CNS, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa prechodne objavujú približne u 12 % pacientov, avšak iba u 1,5-2,0 % pacientov je potrebné liečbu predčasne ukončiť. Nežiaduce účinky nastupujú najčastejšie v prvých 6 mesiacov liečby.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa systému z hľadiska frekvencie výskytu s použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme: z dostupných údajov.

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú hlásenia pri dlhodobom užívaní vyšších dávok diklofenaku.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Trombocytopénia, leukopénia, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Precitlivenosť, anafylaktické a anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku)
Veľmi zriedkavé:	Angioneurotický edém (vrátane edému tváre)
Psychické poruchy	
Veľmi zriedkavé:	Dezorientácia, depresia, insomnie, nočné mory, iritabilita, psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Zriedkavé:	Somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Parestézie, zhoršenie pamäti, kŕče, úzkosť, tremor, aseptická meningitída, poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda
Poruchy oka	
Veľmi zriedkavé:	Poruchy videnia, neostré videnie, diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Veľmi zriedkavé:	Tinitus, zhoršenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé:	Palpitácie, bolesť na hrudi, zlyhanie srdca, infarkt myokardu
Neznáme:	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia, vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	Astma (vrátane dyspnoe)
Veľmi zriedkavé:	Pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	

Časté:	Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, flatulencia, nechutenstvo
Zriedkavé:	Gastritída, gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvavá hnačka, meléna, vred žalúdka alebo dvanástnika (s krvácaním alebo perforáciou alebo bez nich)
Veľmi zriedkavé:	Kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy a exacerbácie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída, ezofageálne poruchy, pablanovité črevné striktúry, pankreatitída
Neznáme:	Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie hodnôt transamináz
Zriedkavé:	Hepatitída, žltáčka, porucha funkcie pečene
Veľmi zriedkavé:	Fulminantná hepatitída, hepatálna nekróza, hepatálne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém
Zriedkavé:	Urtikária
Veľmi zriedkavé:	Bulózne erupcie, ekzém, erytém, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída, vypadávanie vlasov, reakcie z fotosenzitivity, purpura, alergická purpura, pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi zriedkavé:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, nekróza obličkovej papily
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Zriedkavé:	Edém

Klinické štúdie a epidemiologické údaje stále poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgovocievna príhoda) spojených s použitím diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie diklofenakom nevyvoláva typický klinický obraz. Predávkovanie môže vyvolať symptómy ako vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačku, závraty, tinitus alebo kŕče. V prípade závažnej otravy je možné dôjsť k akútnemu zlyhaniu obličiek a poškodeniu pečene.

Terapeutické opatrenia

Zvládnutie akútnej otravy NSAID, vrátane diklofenaku pozostáva predovšetkým z podporných opatrení a symptomatickej liečby. Podporné opatrenia a symptomatická liečba sú indikované pri komplikáciách ako hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálne poruchy a útlm dýchania.

Mimoriadne opatrenia ako forsírovaná diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nepomáhajú pri eliminácii NSAID, vrátane diklofenaku vzhľadom na ich vysoký podiel viazaný na bielkoviny a extenzívny metabolizmus.

Po požití potenciálne toxickéj vysokej dávky možno zvážiť podanie aktívneho uhlia a taktiež po požití vysokej potenciálne život ohrozujúcej dávky možno zvážiť dekontamináciu žalúdka (napr. vyvolanie vracania, výplach žalúdka).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny octovej a príbuzné liečivá, ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku

Protizápalové a iné účinky diklofenaku sú spôsobené pravdepodobne inhibíciou syntézy prostanoidov. Diklofenak patrí medzi neselektívne inhibítory cyklooxygenázy (COX), inhibuje COX-1 tak ako aj COX-2. Diklofenak výrazne inhibuje v podmienkach *in vitro* a *in vivo* cyklooxygenázu a tým syntézu prostaglandínov, prostacyklínu a tromboxánu. Pri podávaní diklofenaku bol *in vivo* opakovane pozorovaný pokles prostanoidov v moči, žalúdočnej sliznici a synoviálnej tekutine. V experimente na zvieracích modeloch sa uplatňujú aj niektoré iné mechanizmy, ako je dismutácia niektorých voľných radikálov odvodených od molekulárneho kyslíka, ovplyvnenie solubilných mediátorov zápalu, zníženie priestupnosti lysosomálnej membrány, zvýšenie cyklického AMP a inhibícia agregácie doštičiek. Diklofenak inhibuje tiež sekundárnu fázu agregácie doštičiek. Ovplyvnenie funkcie polymorfonukleárov sa prejavuje znížením chemotaxie, tvorby superoxidov, proteáz a vplyvom na syntézu makromolekúl tkaniva.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri užití gastrorezistentných tabliet je maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnutá v priebehu 1,5-2,5 hodiny po aplikácii. Po jednorazovej perorálnej dávke 50 mg sú vrcholové koncentrácie liečiva v rozmedzí 0,7-1,5 ml/l. Diklofenak veľmi dobre preniká zápalovo zmenenou synoviálnou membránou. Maximálne koncentrácie v synoviálnej tekutine sa oneskorujú asi 2-4 hodiny za koncentračným maximom v plazme.

Distribúcia

V krvi sa 99,7 % resorbovaného diklofenaku viaže na plazmatické bielkoviny a po prvom prechode pečeňou podlieha degradácii (first-pass metabolizmus) na metabolity, ktoré sa vylučujú močovými cestami (40-65 %) a žľou do stolice (35 %). 0,8-1 % sa vylučuje v nezmenenej forme. Distribučný objem diklofenaku je pomerne malý a predstavuje 0,12-0,17 l/kg. Celkový klírens je 267-350 ml/min.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne ako glukuronidácia neporušenej molekuly, ale hlavne ako jednorazová a viacnásobná hydroxylácia a metoxylácia, čím vzniká niekoľko fenolických metabolitov, z ktorých sa väčšina premieňa na glukuronidové konjugáty. Dva z týchto fenolických metabolitov sú biologicky aktívne, ale v oveľa menšej miere ako diklofenak.

Eliminácia

Celkový systémový klírens diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min. Konečný polčas v plazme je 1 až 2 hodiny. Štyri metabolity, vrátane dvoch aktívnych, majú tiež kratšie plazmatické polčasy, a to

1 až 3 hodiny. Piaty metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxy-diklofenak má oveľa dlhší plazmatický polčas. Tento metabolit je však prakticky neaktívny.

Približne 60 % podanej dávky sa vylúči močom ako glukuronidový konjugát intaktnej molekuly a ako metabolity, z ktorých väčšina sa tiež premieňa na glukuronidové konjugáty. Menej ako 1 % sa vylúči ako nezmenená látka. Zvyšok dávky sa vylúči ako metabolity žľou do stolice.

Charakteristiky u osobitných skupín pacientov

Nepozorovali sa významné rozdiely v absorpcii, metabolizme a vylučovaní liečiva v závislosti od veku.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek nemožno usudzovať z kinetiky po jednorazovom podaní pri obvyklej dávkovacej schéme na akumuláciu nezmeneného liečiva. Pri klírense kreatinínu nižšom ako 10 ml/min sú vypočítané rovnovážne hladiny hydroxymetabolitov v plazme asi 4-krát vyššie ako u zdravých jedincov. Metabolity sa však napokon vylúčia žľou.

U pacientov s chronickou hepatitídou alebo kompenzovanou cirhózou pečene sú kinetika a metabolizmus diklofenaku rovnaké ako u pacientov bez ochorenia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych štúdiách nebol zaznamenaný karcinogénny potenciál po 2-ročnom podávaní diklofenaku v dávke 0,3 mg/kg denne samčekom myši a v dávke 1 mg/kg denne samičkám myši. Nebol pozorovaný efekt na reprodukčné funkcie potkanov po podávaní 4 mg/kg diklofenaku denne. Mutagénny potenciál diklofenaku bol testovaný *in vitro* na bunkách prsnej žľazy a baktériách. *In vivo* testy na zárodočnom epiteli u myši a štúdie sledujúce anomálie jadra a chromozomálne aberácie na čínskych škrečkoch rovnako ako *in vitro* testy nepreukázali mutagenitu diklofenaku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón K 25
koloidný bezvodý oxid kremičitý
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

Filmový obal:

disperzia metakrylátového kopolyméru L 30 %
hypromelóza
acetyltrietylitrát
makrogol 400
makrogol 6 000
mastenec
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote 10 až 25 °C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC fólia, hliníková fólia s tlačou), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

20 tabliet (20 x 50 mg),

50 tabliet (50 x 50 mg)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Herbacos Recordati s.r.o.

generála Svobody 335

Rosice, 533 51 Pardubice

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0279/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. mája 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025