

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diclovit
kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 kapsula obsahuje	
diklofenak, sodná soľ	50,00 mg
tiamínium-dichlorid (vitamín B ₁)	50,00 mg
pyridoxínium-chlorid (vitamín B ₆)	50,00 mg
kyanokobalamín (vitamín B ₁₂)	0,25 mg

Pomocná látka so známym účinkom: 3,6 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula s riadeným uvoľňovaním.

Béžové kapsuly s červeno-hnedým viečkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diclovit je indikovaný dospelým vo veku od 18 rokov pri

- zápalových, bolestivých stavoch a
- zápalových, reumatických problémoch, ako sú:
 - chronická polyartritída
 - ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)
 - artróza
 - spondylartritída
 - neuralgie, ako napríklad cervikálny syndróm, lumbago, ischialgia

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia potrebného na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Dávka sa má individuálne prispôbiť zdravotnému stavu. Celková denná dávka sa má podať v dvoch až troch rozdelených dávkach.

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka, v závislosti od závažnosti ochorenia, je 1 až 3 kapsuly denne, čo zodpovedá 50 až 150 mg diklofenaku.

Dospelí a dospievajúci vo veku 18 rokov a starší

Na začiatku liečby je odporúčaná denná dávka 100 - 150 mg (1 kapsula 2 - 3 krát denne).

Na udržiavacie dávkovanie je zvyčajne postačujúca 1 kapsula raz alebo dvakrát denne.

Maximálna denná dávka 3 kapsuly sa nesmie prekročiť.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by skúmali špecifické odporúčania ohľadom dávkovania. Užívanie diklofenaku je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by skúmali špecifické odporúčania ohľadom dávkovania. Užívanie diklofenaku je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Mimoriadna opatnosť sa vyžaduje u starších pacientov, u ktorých môže dôjsť k výskytu sprievodných ochorení alebo podvýživy. Starším pacientom a pacientom s podvýživou sa odporúča podávať najnižšiu účinnú dávku (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Diclovit kapsuly nie sú vhodné pre deti a dospievajúcich vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé, s dostatočným množstvom tekutiny, najlepšie pred jedlom.

Kapsuly sa nesmú deliť alebo hrýzť.

Dĺžka liečby

O dĺžke liečby kapsulami Diclovit rozhodne lekár.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.
- Rovnako ako ostatné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) aj diklofenak je kontraindikovaný u pacientov s novo sa vyskytujúcimi alebo častejšími astmatickými záchvatmi, žihľavkou alebo akútnou rinitídou, ktorí užívajú kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidové protizápalové lieky.
- Aktívne gastrické alebo intestinálne vredy alebo gastrointestinálne krvácanie či perforácia.
- Rekurentný peptický vred/hemorágia (anamnéza dvoch alebo viac samostatných epizód potvrdených vredov alebo krvácania).
- Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie spojenej s predchádzajúcou liečbou nesteroidovými protizápalovými liekmi.
- Hematologické poruchy (napr. poruchy krvotvorby, poškodenie kostnej drene, porfýria, hemoragická diatéza).
- Cerebrovaskulárne krvácanie.
- Akútne závažné krvácanie.
- Závažná pečenná, obličková alebo srdcová nedostatočnosť (pozri časť 4.4).
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Deti a dospievajúci vo veku do 18 rokov (z dôvodu vysokého obsahu vitamínu B).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Z dôvodu absencie dostatočných dôkazov o synergickom pôsobení a možnosti výskytu ďalších nežiaducich účinkov, je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu diklofenaku s inými nesteroidovými protizápalovými liekmi, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Vplyv na gastrointestinálny systém

Pri podávaní nesteroidových protizápalových liekov bolo zistené gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich a s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych príhod alebo bez nej. Tieto účinky sa zvyčajne prejavujú silnejšie u starších pacientov.

Ak sa u pacienta počas liečby diklofenakom objaví gastrointestinálne krvácanie alebo vredy, liek sa musí vysadiť.

Rovnako ako pri všetkých nesteroidových protizápalových liekoch, aj pri užívaní diklofenaku je nutný dohľad lekára a osobitná opatrnosť v prípade, že diklofenak užívajú pacienti s príznakmi naznačujúcimi gastrointestinálnu poruchu alebo s anamnézou gastrickej alebo intestinálnej ulcerácie, krvácania alebo perforácie (pozri časť 4.8).

U starších pacientov a pacientov s anamnézou vredovej choroby, obzvlášť, ak bola spojená s hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3), narastá so zvyšujúcimi sa dávkami nesteroidových protizápalových liekov riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie. Preto je potrebné začať s najnižšou možnou účinnou dávkou. U týchto pacientov, rovnako ako u pacientov vyžadujúcich liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iných liečiv zvyšujúcich gastrointestinálne riziko (pozri časť 4.5), by sa malo zvážiť súčasné podávanie ochranných látok (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy).

Pacienti, najmä starší, s anamnézou gastrointestinálnej toxicity majú oznámiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie) a to predovšetkým na začiatku liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov súčasne užívajúcich lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, akými sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagregačné lieky ako kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

NSAID sa musia používať opatrne u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože by mohlo dôjsť k zhoršeniu stavu (pozri časť 4.8).

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

Starší pacienti (> 65 rokov)

U starších pacientov sa zvyšuje frekvencia výskytu nežiaducich účinkov vyvolaných užívaním NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

U starších pacientov je nutná špeciálna pozornosť v rámci základnej zdravotnej starostlivosti. Títo pacienti a pacienti s podvýživou majú užívať najnižšiu možnú účinnú dávku (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo mierneho až stredne závažného kongestívneho srdcového zlyhania sa vyžaduje náležité monitorovanie stavu a poučenie pacienta, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bol zaznamenaný výskyt edému a retencia tekutín.

Klinické a epidemiologické štúdie naznačujú, že používanie diklofenaku, obzvlášť pri vysokom dávkovaní (150 mg/denne) a dlhodobej liečbe, je spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časti 4.3 a 4.4). Má sa použiť najmenšia účinná dávka počas najkratšieho možného obdobia.

Pacientom s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, s preexistujúcim ischemickým ochorením srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa môže podávať diklofenak len po starostlivom zvážení. Rovnako je potrebné opatrné podávanie aj pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenziou, hyperlipidémiou, diabetes mellitus, fajčením).

Kožné reakcie

V súvislosti s použitím NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko spomínaných reakcií je na začiatku liečby, väčšina z nich sa totiž objavila už v prvom mesiaci. Užívanie diklofenaku sa má prerušiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky a lézií sliznice alebo akýchkoľvek prejavov precitlivenosti.

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, rovnako ako aj alergické reakcie spojené s užívaním iných NSAID, sa môžu vyskytnúť aj bez predchádzajúcej liečby diklofenakom.

Účinky na pečeň

U pacientov s poruchou funkcie pečene je z dôvodu možného zhoršenia stavu nevyhnutný dohľad lekára.

Podobne ako pri iných NSAID, vrátane diklofenaku, sa môžu zvýšiť hodnoty jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Počas dlhodobej liečby diklofenakom je ako preventívne opatrenie indikované pravidelné monitorovanie funkcie pečene. Ak budú pretrvávať, alebo sa zhoršovať abnormálne hodnoty testov funkcie pečene a ak sa budú ďalej rozvíjať klinické prejavy naznačujúce pečeňové ochorenie, alebo sa objavia iné prejavy (napr. eozinofília, vyrážka), musí sa diklofenak prestať užívať. Hepatitída sa môže objaviť bez prodromálnych príznakov.

U pacientov trpiacich hepatálnou porfýriou je potrebné byť obzvlášť opatrný, pretože diklofenak môže vyvolať záchvat.

Obehové a renálne účinky, elektrolytová a tekutinová rovnováha

Keďže sa pri liečbe s NSAID zaznamenala retencia tekutín a edém, je potrebné byť obzvlášť opatrný u pacientov s poruchami funkcie srdca alebo obličiek, u pacientov s anamnézou hypertenzie, u starších pacientov a pacientov so súbežnou liečbou diuretikami alebo inými liekmi, ktoré by mohli významne ovplyvniť funkciu obličiek (pozri tiež „Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky“).

Z dôvodu možného výskytu komplikácií zahŕňajúcich krvácanie alebo elektrolytovú alebo objemovú nerovnováhu je nutná zvýšená opatrnosť u pacientov so značným znížením extracelulárneho objemu z akejkoľvek príčiny, napr. pred alebo po vážnej operácii.

Ako preventívne opatrenie sa v týchto prípadoch, počas užívania diklofenaku, odporúča monitorovanie funkcie obličiek.

Riziko vzniku nežiaducich renálnych účinkov sa zvyšuje, ak sa diklofenak podáva spolu s ACE inhibítormi (pozri časť 4.5).

Hematologické účinky

Počas dlhodobej liečby diklofenakom, ako aj inými nesteroidovými protizápalovými liekmi sa odporúča monitorovanie krvného obrazu.

U pacientov s koagulačnými poruchami a trombocytopéniou je nutná špeciálna starostlivosť (pozri aj časť 4.3). Diklofenak, ako aj iné NSAID môžu pri vyšších dávkach inhibovať úroveň agregácie trombocytov.

Centrálny nervový systém

Opatrnosť sa vyžaduje aj u pacientov so závažnými psychickými poruchami, epilepsiou alebo parkinsonizmom (pozri aj časť 4.8).

Pri dlhodobom užívaní (6-12 mesiacov) a denných dávkach prekračujúcich 50 mg vitamínu B₆, rovnako ako pri krátkodobom užívaní (dlhšie ako 2 mesiace) a denných dávkach prekračujúcich 1 g vitamínu B₆, boli pozorované neuropatie. Ak sa objavia príznaky alebo prejavy periférnej senzorickej neuropatie (parestézie), je nutné prehodnotiť dávkovanie a liek v prípade potreby vysadiť.

Preexistujúca astma/hypersenzitivita/imunitný systém

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou rinitídou, opuchmi nosovej sliznice (nosové polypy), chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo s chronickými respiračnými infekciami (najmä ak sú spojené s príznakmi podobnými alergickej rinitíde) sa objavujú častejšie než u iných pacientov reakcie na NSAID, ako napríklad exacerbácia astmy (tzv. intolerancia analgetík/analgetická astma), angioedém alebo žihľavka. Preto sa u týchto pacientov odporúča zvýšená opatrnosť (pripravenosť na mimoriadny stav). Týka sa to tiež pacientov alergických na iné zložky lieku, napr. s kožnými reakciami, svrbením alebo žihľavkou.

Alergické reakcie, typické aj pre ostatné NSAID, vrátane anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie, sa môžu objaviť aj u pacientov, ktorí doteraz neužívali tento liek. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcii, ktorá môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak. Pacienti musia byť poučení o okamžitom vysadení lieku ako novej príčiny hypersenzitívnych reakcií a o okamžitom vyhľadaní lekárskej pomoci v prípade týchto ťažkostí: opuch tváre, respiračného systému (napr. opuch v hrdle), ťažkosti s dýchaním, astma, zrýchlenie srdcového tepu, kožné reakcie (erytém, exantém, žihľavka, svrbenie) a/alebo v prípade hypotenzie.

Špeciálna opatrnosť je potrebná u pacientov so systémovým lupus erythematosus a so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva. Počas liečby NSAID sa u pacientov s týmto základným ochorením zaznamenali príznaky aseptické meningitídy ako stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka a poruchy vedomia (pozri časť 4.8).

Všeobecne

Kvôli svojím farmakodynamickým vlastnostiam môže diklofenak – podobne ako iné NSAID – maskovať prejavy alebo príznaky infekcie (napr. bolesť). Pacientov je potrebné upozorniť na okamžité vyhľadanie lekárskej pomoci v prípade pretrvávania alebo zhoršovania bolesti a iných prejavov zápalu, napr. zhoršenie celkového zdravotného stavu alebo výskyt horúčky počas liečby.

Bolesť hlavy vyvolaná analgetikami

Pri dlhodobom užívaní analgetík a pri vysokých dávkach alebo pri užívaní inak, ako bolo predpísané lekárom, sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy, ktoré sa nesmú liečiť zvyšovaním dávky lieku. Tam, kde to je relevantné, pacientov treba s touto možnosťou oboznámiť.

Nefropatia

Chronické užívanie analgetík, predovšetkým v prípade kombinovaného užívania niekoľkých analgetík s obsahom odlišných aktívnych zložiek, môže viesť k trvalému poškodeniu obličiek, vrátane rizika ich zlyhávania. Tam, kde to je relevantné, pacientov treba na túto možnosť upozorniť.

Laboratórne vyšetrenia

V závislosti od dĺžky liečby diklofenakom môžu byť indikované nasledovné testy: sérový ionogram, acidobázická rovnováha, rovnováha tekutín, aktivita pečenej enzýmov v sére, renálna funkcia, krvný obraz, koagulačný a hemokultový test.

Pri súčasnom užívaní perorálnych antidiabetík je potrebné monitorovať hladinu krvnej glukózy.

Pri súčasnom užívaní diuretík šetriacich draslík, je potrebné monitorovať hladinu draslíka v krvi. Ak sa súčasne podávajú antikoagulanty, je nutné monitorovať koagulačné parametre.

Užívanie preparátov s obsahom vitamínu B₁₂ môže skresliť klinický obraz a laboratórne nálezy funikulárnej myelózy a perniciózneho anémie.

Pre ďalšie informácie pozri časť 4.5.

Pre informácie ohľadom fertility u žien pozri časť 4.6.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie diklofenaku s:	Môžu sa objaviť nasledovné reakcie:
<i>Kyselina acetylsalicylová</i>	Vzájomné znižovanie koncentrácie v sére a zvýšenie rizika gastrointestinálneho poškodenia (táto kombinácia sa neodporúča)
<i>Alkohol</i>	Zvýšené riziko exacerbácie potenciálneho gastrointestinálneho krvácania (tejto kombinácii sa treba vyhnúť)
<i>Antikoagulantia a antiagregačné lieky</i>	Opatrnosť kvôli možnosti vyššieho rizika krvácania (pozri časť 4.4) – odporúča sa sledovanie stavu koagulácie
<i>Perorálne antidiabetiká</i>	Možný výskyt fluktuácie hladiny glukózy v krvi (odporúča sa časté monitorovanie)
<i>Srdcové glykozidy (napr. digoxín)</i>	Zvýšenie hladiny glykozidov v krvi – odporúča sa monitorovanie stavu a v prípade potreby upravenie dávkovania
<i>Cyklosporín</i>	Hyperkaliémia, zvýšené riziko gastrointestinálneho poškodenia, nefrotoxicity a hepatotoxicity (tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť alebo znížiť dávkovanie diklofenaku; odporúča sa monitorovanie funkcie pečene a obličiek)
<i>Kolestyramín, kolestipol</i>	Oneskorená alebo znížená absorpcia diklofenaku; diklofenak sa má podávať 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití kolestyramínu/kolestipolu.
<i>Kortikosteroidy</i>	Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4)
<i>Potentné inhibítory CYP2C9 (ako napr. sulfinpyrazón a vorikonazol)</i>	Významný nárast plazmatickej hladiny diklofenaku v dôsledku inhibície metabolizmu diklofenaku (odporúčané zníženie dávky) diklofenaku a monitorovanie stavu)
<i>Diuretiká alebo antihypertenzíva (napr. betablokátory, inhibítory ACE)</i>	Pozri časť 4.4; Rovnako ako pri ostatných NSAID, aj tu môže dôjsť k zníženiu antihypertenzívneho účinku (najmä u starších pacientov sa odporúča častejšie monitorovanie krvného tlaku). Zvýšené riziko nefrotoxicity v dôsledku inhibície cyklooxygenázy (najmä u dehydrovaných jedincov môže dôjsť k akútnemu zlyhaniu obličiek - monitorovanie funkcie obličiek, dostatočná hydratácia je nutná!) Pozri tiež „diuretiká šetriace draslík“.
<i>Diuretiká šetriace draslík</i>	Zvýšený účinok a riziko hyperkaliémie (odporúča sa monitorovanie krvného tlaku a hladiny draslíka)

Súbežné podávanie diklofenaku s:	Môžu sa objaviť nasledovné reakcie:
<i>Lítium</i>	Zvýšenie hladín lítia v krvi – odporúča sa monitorovanie a v prípade potreby upravenie dávkovania
<i>Moklobemid</i>	Zvýšený účinok diklofenaku
<i>Metotrexát</i>	Diklofenak môže inhibovať renálny tubulárny klírens. Treba zvýšiť opatrnosť, ak sa NSAID podávajú menej ako 24 hodín pred alebo po užití metotrexátu; môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie metotrexátu v krvi, ako aj jeho toxicity.
<i>Iné NSAID</i>	Zvýšený výskyt nežiaducich účinkov, najmä vyššie riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania, pozri časť 4.4 (kombinácia sa neodporúča)
<i>Fenytoín</i>	V dôsledku očakávaného zvýšenia plazmatickej hladiny fenytoínu sa odporúča jeho monitorovanie / v prípade potreby upraviť dávkovanie
<i>Chinolóny</i>	Boli hlásené kŕče (kombinácia sa neodporúča)
<i>Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)</i>	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4)
<i>Takrolimus</i>	Hyperkaliémia, zlyhanie obličiek (je potrebné vyhnúť sa kombinácii)
<i>Triamterén</i>	Zlyhanie obličiek
<i>Trimetoprim</i>	Hyperkaliémia (odporúča sa dôkladné monitorovanie stavu)
<i>Zidovudín</i>	Zvýšené riziko hematotoxicity

Súbežné podávanie tiamínu s:	Môžu sa objaviť nasledovné reakcie:
<i>Alkohol, čaj</i>	Znížená absorpcia tiamínu
<i>Antacidá</i>	Znížená absorpcia tiamínu
<i>Nápoje obsahujúce siričitany (napr. víno)</i>	Zvýšené odbúravanie tiamínu
<i>5-fluorouracil</i>	Kompetitívna inhibícia fosforylácie tiamínu na tiamín pyrofosfát - inaktivácia tiamínu.
<i>Slučkové diuretiká, napr. furosemid</i>	Inhibícia tubulárnej reabsorpcie a následné zvýšenie vylučovania tiamínu počas dlhodobej liečby (znižovanie hladiny tiamínu)

Súbežné podávanie pyridoxínu s:	Môžu sa objaviť nasledovné reakcie:
---------------------------------	-------------------------------------

<i>L-dopa</i>	Znížený účinok levodopy
<i>Antagonisty pyridoxínu (napr. izoniazid, hydralazín, D-penicilamín, cykloserín)</i>	Zvýšená potreba vitamínu B ₆

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Diklofenak

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryo/vývoj plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a/alebo srdcovej malformácie a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v počiatočnom štádiu gravidity. Predpokladá sa, že dávkou a dĺžkou liečby sa riziko zvyšuje.

Absolútne riziko vzniku kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %.

U zvierat sa ukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu predimplantačných a postimplantačných strát a embryofetálnym úmrtiam. Pri zvieratách, ktorým sa počas organogenetického obdobia podával inhibítor syntézy prostaglandínov, sa ďalej zaznamenal zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie diklofenaku spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. 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. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa môže diklofenak podávať len v prípade, ak je jasne indikovaný. Ak diklofenak užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo v prvom alebo druhom trimestri gravidity, dávka musí byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii diklofenaku počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva sa má zväziť predpôrodné sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Liečba diklofenakom sa má ukončiť, ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov:

- **vystaviť plod nasledovným rizikám:**
 - kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
 - obličkovej dysfunkcii (pozri vyššie);
- **na konci gravidity vystaviť matku a dieťa nasledovným rizikám:**
 - možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže objaviť už pri veľmi nízkych dávkach;
 - inhibícii kontrakcií matrice, ktorá vedie k oddialeniu alebo predĺženiu pôrodu.

Z toho dôvodu je počas tretieho trimestra gravidity diklofenak kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3).

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂

Obsah vitamínov v tejto kombinácii výrazne prekračuje odporúčané dávky v období gravidity. Preto sa tento liek nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂, rovnako ako malé množstvá diklofenaku, prechádzajú do materského mlieka. Aby sa predišlo nežiaducim účinkom na dieťa, Diclovit kapsuly sa nesmú užívať v období laktácie.

Fertilita

Diklofenak

Prostaglandíny zohrávajú dôležitú úlohu počas ovulácie, implantácie a vaskularizácie placenty. Rovnako ako ostatné nesteroidové protizápalové lieky, aj diklofenak by mohol negatívne ovplyvniť ženskú plodnosť, a preto sa jeho užívanie neodporúča ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. Ženy, ktoré

majú problémy s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia kvôli týmto problémom, majú zvážiť prerušenie užívania diklofenaku.

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa ovplyvnenia plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Diclovit kapsuly majú malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti, ktorí pociťujú nežiaduce účinky, napr. poruchy videnia, závraty, únavu alebo iné problémy CNS, nemajú viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky diklofenaku postihujú gastrointestinálny trakt. Výskyt peptických vredov, perforácie alebo gastrointestinálneho krvácania, najmä u starších pacientov, môžu mať fatálne následky. Nevoľnosť, vracanie, hnačka, nadúvanie, zápcha, dyspepsia, bolesti brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnova choroba boli zaznamenané po podaní NSAID (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída.

V súvislosti s liečbou nesteroidovými protizápalovými liekmi bol taktiež hlásený edém, hypertenzia a srdcová nedostatočnosť.

Klinické skúšania a epidemiologické dáta zhodne poukazujú na to, že užívanie diklofenaku, najmä vo vysokých dávkach (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe vedú k zvýšenému riziku arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo mozgovej príhode) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti majú byť prípadne poučení o prerušení užívania Diclovit kapsúl a okamžitom vyhľadaní lekárskej pomoci v prípade prejavu niektorého zo závažných nežiaducich účinkov:

- žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, bolesti brucha
- vracanie krvi, čierna stolica, krv v moči
- kožné reakcie, napr. vyrážka alebo svrbenie
- dýchacie ťažkosti, dýchavičnosť, opuchy tváre alebo iných častí hlavy
- zožltnutie kože alebo očí
- výrazná únava a strata chuti do jedla
- pretrvávajúca bolesť hrdla, lézie v ústach, vyčerpanosť alebo horúčka
- krvácanie z nosa, kožné krvácanie
- opuchy tváre, nôh alebo chodidiel
- znížené množstvo moču a výrazná vyčerpanosť
- silné bolesti hlavy alebo stuhnutý krk
- bolesti v hrudi
- znížená úroveň vedomia

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sú zaradené podľa frekvencie do nasledujúcich kategórií:

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

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov pozostáva z účinkov hlásených po krátkodobom alebo dlhodobom užívaní Diclovitu alebo iných liekov s obsahom diklofenaku:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Infekcie a nákazy</i>	Veľmi zriedkavé	V čase užívania NSAID bola zaznamenaná exacerbácia zápalu súvisiaceho s infekciou. Možná súvislosť s mechanizmom pôsobenia NSAID.
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi zriedkavé	trombopénia leukopénia anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie) agranulocytóza
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé	reakcie z precitlivenosti, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie, šoku)
	Veľmi zriedkavé	angioedém (vrátane edému tváre)
<i>Psychické poruchy</i>	Veľmi zriedkavé	dezorientácia depresia insomnia, nočné mory podráždenosť psychotické reakcie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	bolesť hlavy závraty, vyčerpanosť, ospalosť
	Veľmi zriedkavé	parestézia poruchy chuti poruchy pamäte kŕče tras úzkosť aseptická meningitída cerebrovaskulárne príhody
	Neznáme	Dlhodobé užívanie (viac ako 6 - 12 mesiacov) denných dávok prekračujúcich 50 mg vitamínu B6 môže spôsobiť periférnu senzorickú neuropatiu.
<i>Poruchy oka</i>	Menej časté	poruchy videnia (rozmazané videnie, dvojité videnie)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	vertigo
	Veľmi zriedkavé	tinnitus, zhoršenie sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Veľmi zriedkavé	palpitácie bolesť na hrudi srdcové zlyhanie, infarkt myokardu
	Neznáme	Kounisov syndróm
<i>Poruchy ciev</i>	Veľmi zriedkavé	hypertenzia vaskulitída
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Zriedkavé	astma (vrátane dyspnoe)
	Veľmi zriedkavé	pneumonitída
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté	nauzea, vracanie, hnačka slabé krvácanie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Časté	dyspepsia bolesť brucha nadúvanie anorexia
	Zriedkavé	gastritída, hemateméza, gastrointestinálne krvácanie, hemoragická hnačka, meléna, gastrointestinálne vredy (s krvácaním alebo bez krvácania či perforácie)
	Veľmi zriedkavé	kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy a exacerbácie ulceratívnej kolitídy alebo Crohnovej choroby) zápcha stomatitída (vrátane ulceratívnej stomatitídy), glositída ezofagálne lézie intestinálne zúženia podobné diafragme (pri perorálnom užívaní diklofenaku) pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Časté	porucha funkcie pečene (zvýšenie hladiny transamináz v sére)
	Menej časté	hepatitída, ikterus, poškodenie pečene
	Veľmi zriedkavé	fulminantná hepatitída, nekróza pečenej buniek, zlyhanie pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	vyrážka
	Menej časté	žihľavka
	Veľmi zriedkavé	bulózne vyrážky ekzém, erytém multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída alopécia fotosenzitívna reakcia purpura, alergická purpura pruritus
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Veľmi zriedkavé	akútna renálna nedostatočnosť hematúria proteinúria nefrotický syndróm intersticiálna nefritída papilárna nekróza
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Zriedkavé	edém

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 PredávkovaniePríznaky*Diklofenak*

Nebol zaznamenaný žiadny typický klinický obraz predávkovania diklofenakom. Predávkovanie môže spôsobiť prejavy, ako je napríklad vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, závrat, tinnitus a

konvulzie. V prípade závažnej otravy je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene ako aj respiračná depresia a cyanóza.

Vitamín B₁

Tiamín má široké terapeutické rozmedzie. Veľmi vysoké dávky tiamínu (nad 10 g) účinkujú ako gangliový blokátor a podobne ako kurare, potláčajú prenos nervových impulzov.

Vitamín B₆

Toxický potenciál vitamínu B₆ je možno považovať za veľmi malý. Dlhodobá liečba (viac ako 6-12 mesiacov) s dennými dávkami presahujúcimi 50 mg vitamínu B₆, však môže spôsobiť periférnu senzorickú neuropatiu. Kontinuálny príjem vitamínu B₆ v denných dávkach vyšších ako 1 g, dlhšie ako 2 mesiace, môže mať neurotoxické účinky.

Po užívaní dennej dávky vyššej ako 2 g, boli opísané prípady neuropatií s ataxiou a poruchami citlivosti, cerebrálne konvulzie so zmenami EEG a vo veľmi zriedkavých prípadoch hypochrómna anémia a seboroická dermatitída.

Vitamín B₁₂

Po parenterálnom podaní vysokej dávky (zriedkavo aj po perorálnom užití) boli zaznamenané alergické reakcie, kožné ekzematózne zmeny a benígne formy akné.

Liečba

Diklofenak

Nie je žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania spočíva v symptomatickej liečbe a kontrole vitálnych funkcií. Pri perorálnej intoxikácii je potrebné odstrániť z tela zvyšky lieku prostredníctvom gastrického výplachu, užitím aktívneho uhlia alebo laxatív. Pri komplikáciách typu hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálne podráždenie a respiračná depresia, je potrebné začať symptomatickú liečbu a podporné opatrenia.

Osobitné opatrenia ako nútená diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne pri eliminácii NSAID nepomôžu z dôvodu vysokej väzby na bielkoviny a extenzívneho metabolizmu.

Po užití potenciálne toxickej nadmernej dávky sa má zvážiť podanie aktívneho uhlia a dekontaminácia žalúdka (vracanie, výplach žalúdka).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny octovej a príbuzné liečivá

ATC kód: M01AB55

Diclovit kapsuly sú kombináciou sodnej soli diklofenaku a neurotrofných vitamínov B₁, B₆, a B₁₂.

Farmakodynamické účinky

Diklofenak, nesteroidové liečivo, má antireumatické, antiflogistické, analgetické a antipyretické účinky najmä vďaka inhibícii syntézy prostaglandínov. Pri vysokých dávkach prechodne inhibuje experimentálne indukované agregácie trombocytov.

U ľudí diklofenak zmierňuje bolesť, opuchy a horúčku vyvolanú zápalovými procesmi. Diklofenak navyše inhibuje agregáciu trombocytov indukovanú ADP a kolagénom.

Vitamíny B₁ (tiamín), B₆ (pyridoxín) a B₁₂ (kyanokobalamín) sú koenzýmy, ktoré sa podieľajú na metabolických procesoch. Sú zvlášť dôležité pri metabolizme nervovej sústavy a podporujú analgetický účinok sodnej soli diklofenaku.

Terapeutické podávanie týchto vitamínov, v prípade porúch nervového systému, vedie k zmierneniu sprievodných javov pri nedostatku vitamínov (pravdepodobne ako následok zvýšenej potreby v súvislosti s poruchou) a na stimuláciu mechanizmov prirodzenej obnovy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Diklofenak

Absorpcia

Diklofenak sa úplne absorbuje, ak je podaný vo forme perorálneho roztoku alebo obalených tabliet. Priemerná maximálna koncentrácia v plazme 1,5 µg/ml (5 µmol/l) sa dosahuje asi 2 hodiny po podaní 50 mg dávky. Medzi podanou dávkou a absorbovanou dávkou je lineárny vzťah. Prechod cez žalúdok je pomalší, ak sa kapsuly užijú s jedlom alebo po jedle, ale množstvo absorbovaného diklofenaku zostáva rovnaké v porovnaní s užitím pred jedlom. Približne polovica absorbovaného diklofenaku sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou (efekt „prvého prechodu“).

Distribúcia

Väzbovosť na proteíny je 99,7%, prevažne na albumín.

Zdanlivý distribučný objem je možno vypočítať a je 0,12-0,17 l/kg.

Diklofenak sa dostáva do synoviálnej tekutiny, kde dosahuje maximálne koncentrácie za 2 až 4 hodiny po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie. Zdanlivý polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3 až 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych plazmatických koncentrácií sú koncentrácie diklofenaku vyššie v synoviálnej tekutine ako v plazme a zostávajú vyššie až po dobu 11 hodín.

Diklofenak rýchlo prestupuje do cerebrospinálneho moku a dostatočná koncentrácia na inhibíciu enzýmov cyklooxygenázy sa udržiava až po dobu 4 hodín.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne formou glukuronidácie neporušenej molekuly, ale predovšetkým jedinou alebo viacnásobnou hydroxyláciou a metoxyláciou, čo vedie k viacerým fenolickým metabolitom, z nich väčšina sa konvertuje na glukuronidové konjugáty. Dva fenolické metabolity sú biologicky aktívne, ale v omnoho menšej miere ako diklofenak.

Eliminácia

Celkový systémový klírens diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min (stredná hodnota $\pm$ štandardná odchýlka). Terminálny polčas vylučovania je 1 - 2 hodiny. Štyri z metabolitov, vrátane dvoch aktívnych, majú tiež krátky plazmatický polčas vylučovania v trvaní 1 - 3 hodín. Takmer neaktívny metabolit 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenak má polčas omnoho dlhší.

Približne 60% užitej dávky sa vylučuje do moču vo forme glukuronidového konjugátu nezmenenej molekuly a vo forme metabolitov, z ktorých väčšina sa taktiež mení na glukuronidové konjugáty. Menej ako 1% sa vylúči v nezmenenej podobe. Zvyšok dávky sa eliminuje v podobe metabolitov žľou v stolici.

Tiamín

Prebytky, ktoré telo nepotrebuje, sú vylúčené močom v nezmenenej podobe alebo vo forme metabolitov. Plazmatický polčas tiamínu je 96 min, zatiaľ čo biologický polčas je 10 až 20 dní. Tiamín sa neukladá vo väčšom množstve v tele.

Pyridoxín

Pyridoxín sa rýchlo vstrebáva predovšetkým v hornom gastrointestinálnom trakte. Polčas pyridoxínu je od 15 do 20 dní.

Kyanokobalamín

Vstrebávanie z gastrointestinálneho traktu sa realizuje prostredníctvom dvoch mechanizmov:

- uvoľnenie prostredníctvom gastrickej kyseliny a okamžité naviazanie na vnútorný faktor
- pasívne prúdenie do krvi nezávisle od vnútorného faktoru.

Absorpcia je zhoršená u pacientov, ktorým chýba vnútorný faktor, majú malabsorpčný syndróm alebo ochorenie či abnormalitu tráviaceho systému, prípadne sú po gastrektómii. Absorpcia z gastrointestinálneho traktu môže prebiehať aj pasívnou difúziou – iba málo vitamínov prítomných v jedle sa absorbujú týmto spôsobom, hoci sa tento proces stáva dôležitejším pri ich vyššom množstve ako napríklad pri terapeutickom použití.

Vitamín B₁₂ sa vylučuje prevažne do žlče a z veľkej časti sa reabsorbuje prostredníctvom enterohepatickej cirkulácie. Polčas kyanokobalamínu je približne 6 dní (400 dní v pečeni).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Diklofenak

Na základe konvenčných štúdií o bezpečnosti farmakológie, genotoxicite a karcinogénnom potenciáli, predklinické údaje nepoukazujú, okrem už spomínaných rizík v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku, na žiadne osobitné riziko pre človeka. Predklinické štúdie preukázali chronickú toxicitu diklofenaku predovšetkým v súvislosti so vznikom lézií a vredov v gastrointestinálnom trakte.

Pri výskume vplyvu toxicity na reprodukciu u zvierat, diklofenak spôsobil inhibíciu ovulácie u králikov, zvýšený počet abortov a nižší počet živo narodených mláďat králikov, a zníženie implantácie a poruchy embryonálneho vývinu u potkanov. Diklofenak predĺžil dobu gravidity a pôrodu. Embryotoxický potenciál diklofenaku sa sledoval na dvoch zvieracích druhoch (potkan a králik). Pri dávkach 5 a 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň u gravidných samíc králika sa vyskytlo úmrtie plodu a spomalenie jeho rastu. Na základe dostupných dát sa diklofenak nepovažuje za teratogénny. Dávky nižšie ako bola hladina vyvolávajúca toxicitu u matky nepôsobili na postnatálny vývin potomkov. U potkanov je možné potvrdiť riziko zúženia otvoreného *ductusu Botalli*.

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Chronická toxicita: Databáza toxicity u zvierat ohľadom vitamínu B₁ je obmedzená. Chýbajú dáta z chronického a subchronického podávania pre expozície vysokým dávkam vo vode rozpustných derivátov tiamínu.

U psov perorálne podávanie 150 mg vitamínu B₆ na kg telesnej hmotnosti na deň po dobu približne 100 dní spôsobilo ataxiu, myasténiu, poruchy rovnováhy ako aj degeneratívne zmeny axónov a myelínových pošiev. V štúdiách so zvieratami sa po podávaní vysokých dávok vitamínu B₆ navyše vyskytli senzorické neuropatie a celkové zmeny funkcie centrálneho nervového systému (napr. zmenený prah záchvatovej pohotovosti).

Dáta týkajúce sa toxicity vitamínu B₁₂ u experimentálnych zvierat sú obmedzené, ale vo všeobecnosti sa preukázalo, že vitamín B₁₂ má nízku toxicitu.

Reprodukčná toxicita: Príjem vitamínu B₆ matkou ovplyvňuje ukazovatele tiamínového stavu a tiamínového metabolizmu u potomkov.

Vitamín B₆ sa dostatočne neskúmal v štúdiách na zvieratách. Štúdie embryotoxicity u potkanov nenaznačovali teratogénny potenciál. U potkanov malo podávanie veľmi vysokých dávok vitamínu B₆ negatívny dopad na spermatogézu.

V súvislosti s podávaním vitamínu B₁₂ neboli žiadne hlásenia o akýchkoľvek nežiaducich účinkoch na fertilitu mužov alebo žien alebo na prenatálny či postnatálny vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

povidón
kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)
trietylitrát
mastenec

Stena kapsuly:
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC - hliníkové blistrové balenie s 30 a 50 kapsulami
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0239/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025