

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diclac retard
100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg sodnej soli diklofenaku.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 98,1 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 7,23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Okrúhle biele mierne bikonvexné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

- zápalových a degeneratívnych foriem reumatizmu: reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, osteoartrózy a spondylartritídy, bolestivých príznakov chrbtice, mimokĺbového reumatizmu.
- poúrazovej a pooperačnej bolesti, zápalu a opuchu, napr. po chirurgických zákrokoch v stomatológii alebo ortopédii.
- bolestivých a/alebo zápalových stavov v gynekológii, napr. primárnej dysmenorey alebo adnexitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Všeobecne sa odporúča dávkovanie individuálne prispôbiť. Vedľajšie účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Dospelí

Odporúčaná začiatková denná dávka je 100 mg. V menej závažných prípadoch, ako aj pri dlhodobej liečbe zvyčajne postačuje denná dávka 100 mg, t.j. 1 tableta Diclac retard denne. Ak sú príznaky najvýraznejšie v noci alebo ráno, je najlepšie užiť Diclac Retard večer.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (pacienti vo veku menej ako 18 rokov)

Vzhľadom na dávku liečiva sa použitie tabliet s predĺženým uvoľňovaním Diclac retard neodporúča u detí a dospelých.

Geriatrická populácia (pacienti vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov vo všeobecnosti nie je potrebná úprava začiatkovej dávky. Z principiálnych medicínskych dôvodov sa však vyžaduje opatrnosť u starších pacientov, predovšetkým u chorľavých starších pacientov alebo pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.4).

Signifikantné kardiovaskulárne rizikové faktory

Pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení majú byť liečení Diclacom retard iba po starostlivom zvážení a iba pri dávkach ≤ 100 mg denne, ak sú liečení dlhšie ako 4 týždne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Diclac retard je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcimi obličkami (GFR < 15 ml/min/1,73m²) (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Diclac retard je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcou pečeňou (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehĺtať celé a zapíť tekutinou, najlepšie počas jedla. Tablety sa nesmú lámať alebo hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívny vred žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforácia.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v spojitosti s predošlou liečbou nesteroidnými antiflogistikami v anamnéze (pozri časť 4.4 a 4.8). Anamnéza alebo aktívny peptický vred/krvácanie (dve alebo viac zreteľných epizód s preukázanou ulceráciou alebo krvácaním).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Zlyhanie pečene.
- Zlyhanie obličiek (GFR < 15 ml/min/1,73m²) (pozri časť 4.4).
- Závažné srdcové zlyhanie (pozri časť 4.4).
- Tak ako iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID), Diclac retard je kontraindikovaný aj u pacientov, u ktorých užívanie kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID môže vyvolať astmu, urtikáriu alebo akútnu rinitídu (t.j. skrížené alergické reakcie vyvolané NSAID) (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Preukázané kongestívne zlyhanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID vrátane diklofenaku, a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo závažnými gastrointestinálnymi udalosťami v anamnéze, alebo bez nich. Všeobecne mávajú závažnejšie následky u starších pacientov. Ak sa gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia vyskytnú u pacientov, ktorí dostávajú Diclac retard, liek sa má vysadiť.

Gastrointestinálne účinky

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

Tak ako pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, je nevyhnutné starostlivé sledovanie a mimoriadne opatrný prístup, keď sa Diclac retard predpisuje pacientom s príznakmi poukazujúcimi na gastrointestinálne ochorenia alebo s anamnestickými údajmi naznačujúcimi ulceráciu žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforáciu (pozri časť 4.8). Riziko gastrointestinálneho krvácania je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID a u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou. U starších ľudí je zvýšená frekvencia nežiaducich účinkov na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, 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.

Kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo misoprostolom) sa má uvážiť u týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí potrebujú súbežne užívať nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA), alebo iné lieky, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko.

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší, majú ohlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v bruchu (zvlášť gastrointestinálne krvácanie). Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne používajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, napr. systémové kortikosteroidy, antikoagulanciá, antitrombocytarne látky alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.5).

Starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť sa vyžadujú aj u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (pozri časť 4.8).

Existujúca astma

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, zdurením nosovej sliznice (t.j. nosovými polypmi), chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo chronickými infekciami dýchacej sústavy (najmä ak sú spojené s príznakmi podobnými alergickej nádche), sú reakcie na NSAID ako exacerbácie astmy (tzv. intolerancia na analgetiká/aspirínová astma), angioneurotický edém alebo urtikária častejšie ako u iných pacientov. Preto sa u takýchto pacientov odporúčajú osobitné bezpečnostné opatrenia (pripravenosť na urgentný zásah). Platí to aj pre pacientov s alergickými reakciami na iné látky, napr. s kožnými reakciami, pruritom alebo urtikáriou.

Kožné reakcie

Závažné kožné reakcie, niektoré smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy, boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s použitím NSAID vrátane Diclacu retard (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Diclac retard sa má vysadiť pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti.

Tak ako pri iných NSAID, v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť 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.

Účinky na pečeň

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

Tak ako pri iných NSAID, aj pri diklofenaku sa môžu zvýšiť hodnoty jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Pri dlhodobej liečbe Diclacom retard sa ako preventívne opatrenie odporúča pravidelne kontrolovať funkciu pečene. Ak pretrvávajú alebo sa zhoršujú abnormálne hodnoty testov funkcie pečene, ak vzniknú klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na ochorenie pečene, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), Diclac retard sa má vysadiť. Hepatitída môže vzniknúť pri použití diklofenaku bez prodromálnych príznakov.

Opatrnosť je potrebná pri podaní Diclacu retard pacientom s hepatickou porfýriou, pretože Diclac retard môže vyvolať záchvat.

Účinky na obličky

Pretože sa v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku, zaznamenali retencia tekutiny a edémy, mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so zhoršenou funkciou srdca alebo obličiek, hypertenziou v anamnéze, u starších pacientov, u pacientov súbežne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek, a u pacientov s podstatným znížením extracelulárneho objemu akejkoľvek etiológie, napr. pred alebo po veľkých chirurgických zákrokoch (pozri časť 4.3). Keď sa Diclac retard podáva v takýchto prípadoch, odporúča sa ako preventívne opatrenie monitorovať funkciu obličiek. Po ukončení liečby zvyčajne nasleduje zotavenie na stav pred liečbou.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Vhodné monitorovanie a usmernenie sa vyžaduje u pacientov s hypertenziou a/alebo zlyhávaním srdca (NYHA-I), pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Liečba s NSAID, vrátane diklofenaku, obzvlášť liečba vysokými dávkami (150 mg/deň) a dlhodobá liečba môže byť spojená s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda). Pre zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod počas užívania NSAID, najmä u pacientov s rizikovými faktormi, sa má používať najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

Pacienti s kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA-I) a pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musia byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení a iba dávkami ≤ 100 mg denne, ak sú liečení dlhšie ako 4 týždne.

Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa zvyšujú s dávkou a trvaním expozície, trvanie liečby má byť čo najkratšie a účinná denná dávka čo najnižšia. Pacientova potreba úľavy od príznakov a odpoveď na liečbu sa musí periodicky prehodnocovať.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby sledovali príznaky a prejavy závažných artériových trombotických príhod (napr. bolesť na hrudi, dýchavičnosť, slabosť, spomalenie reči), ktoré sa môžu vyskytnúť bez predošlého varovania. Pacientov treba poučiť, aby v takom prípade ihneď vyhľadali lekára.

Hematologické účinky

Tak ako pri iných NSAID, pri dlhodobej liečbe Diclacom retard sa odporúča monitorovanie krvného obrazu.

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže dočasne inhibovať agregáciu trombocytov. Pacientov s poruchami zrážavosti krvi je potrebné starostlivo sledovať.

Geriatrická populácia

Z principiálnych medicínskych dôvodov sa vyžaduje opatrnosť u starších pacientov, predovšetkým u chorľavých starších pacientov alebo pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou.

Bezpečnostné opatrenia

Všeobecné

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najmenej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a GI a kardiovaskulárne riziko nižšie).

Interakcie s NSAID

Z dôvodu nežiaducich účinkov je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Diclacu retard a systémových NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (pozri časť 4.5).

Maskovanie príznakov infekcie

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže vzhľadom na svoje farmakodynamické vlastnosti potlačiť príznaky a prejavy infekcie.

Pomocné látky

Tablety s predĺženým uvoľňovaním Diclac retard obsahujú monohydrát laktózy a sodík.

Tento liek obsahuje 98,1 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie zahŕňajú interakcie pozorované pri tabletoch s predĺženým uvoľňovaním Diclac retard a/alebo iných liekových formách diklofenaku.

Zaznamenané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

CYP2C9 inhibítory: Pri predpisovaní diklofenaku spolu so silnými inhibítormi CYP2C9 (ako napr. vorikonazol) sa odporúča opatrnosť, pretože pre inhibíciu metabolizmu diklofenaku môže dôjsť k výraznému zvýšeniu jeho maximálnych plazmatických koncentrácií a expozícii diklofenaku.

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

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

Diuretiká a antihypertenzíva: Tak ako iné NSAID, diklofenak pri súbežnom použití s diuretikami alebo antihypertenzívami (napr. betablokátormi, inhibítormi ACE) 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 a vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity sa má zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch najmä pri diuretikách a inhibítoroch ACE (pozri časť 4.4).

Lieky spôsobujúce hyperkaliémiu: Súbežné podávanie s liekmi šetriacimi draslík, cyklosporínom, takrolimom alebo trimetoprimom môže zvýšiť hladinu draslíka v sére, preto je potrebné ju často kontrolovať (pozri časť 4.4).

Chinolónové protibakteriálne liečivá: Vyskytli sa ojedinelé hlásenia o záchvatoch kŕčov, ktoré mohli byť vyvolané súbežným použitím chinolónov a NSAID.

Predpokladané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

Iné NSAID a kortikosteroidy: Súbežné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID alebo kortikosteroidov môže zvýšiť výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a protidoštičkové lieky: Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania. 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 inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (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 súbežne s perorálnymi antidiabetikami bez toho, aby to ovplyvnilo ich klinický účinok. Ojedinele však boli hlásené hypoglykemické aj hyperglykemické účinky, ktoré si vyžiadali zmenu dávkovania antidiabetík počas liečby diklofenakom. Preto sa ako bezpečnostné opatrenie počas súbežnej liečby odporúča monitorovať hladinu glukózy v krvi. Pri súbežnom užívaní diklofenaku s metformínom boli u pacientov s už jestvujúcou poruchou funkcie obličiek ojedinele hlásené prípady metabolickej acidózy.

Fenytoín: Pri súbežnom použití fenytoínu s diklofenakom sa odporúča monitorovanie koncentrácie fenytoínu v plazme vzhľadom na očakávané zvýšenie expozície fenytoínu.

Metotrexát: Diklofenak môže inhibovať v tubuloch obličiek klírens metotrexátu a tým zvýšiť jeho hladinu. 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 a takrolimus: Diklofenak, tak ako iné NSAID, môže účinkom na obličkové prostaglandíny zvýšiť nefrotoxicitu cyklosporínu a takrolimu. Preto sa má podávať v nižších dávkach, ako sa používajú u pacientov, ktorí nedostávajú cyklosporín alebo takrolimus.

CYP2C9 induktory: Pri predpisovaní diklofenaku spolu s induktormi CYP2C9 (ako napr. rifampicín) sa odporúča opatrnosť, pretože môže dôjsť k výraznému zníženiu maximálnych plazmatických koncentrácií a expozícii diklofenaku.

Kolestipol a cholestyramín: Tieto liečivá môžu spôsobiť oneskorenú alebo zníženú absorpciu diklofenaku. Diklofenak sa preto odporúča podávať jednu hodinu pred alebo 4 – 6 hodín po podaní kolestipolu/cholestyramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na graviditu a/alebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v počiatočnom štádiu gravidity. Absolútne riziko malformácií srdca bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšené pre- a postimplantačné straty a embryofetálnu úmrtnosť.

Okrem toho bola po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám v období organogenézy zaznamenaná zvýšená incidencia viacerých malformácií, vrátane kardiovaskulárnych. Od 20. týždňa gravidity môže užívanie diklofenaku spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho sa po liečbe v druhom trimestri vyskytli hlásenia o zúžení *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa

diklofenak nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pokiaľ diklofenak užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo je v prvom a druhom trimestri gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Prenatálne monitorovanie oligohydramniónu a zúženia *ductus arteriosus* sa má zväziť od 20. týždňa gravidity po vystavení diklofenaku počas niekoľkých dní. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba diklofenakom sa má ukončiť.

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

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

u matky a novorodenca na konci tehotenstva môžu spôsobiť:

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

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

Dojčenie

Tak ako iné NSAID, diklofenak v malých množstvách prestupuje do materského mlieka. Preto sa Diclac retard nemá podávať v období dojčenia, aby sa zabránilo nežiaducim účinkom na dojčené dieťa.

Fertilita

Tak ako iné NSAID, použitie Diclacu retard môže zhoršiť 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 zväziť vysadenie Diclacu retard.

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú údaje umožňujúce vykonať odporúčania pre ženy v reprodukčnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas užívania Diclacu retard vyskytnú poruchy videnia, závraty, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy CNS, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s používaním NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Nežiaduce reakcie (tabuľka 1) z klinických skúšaní a/alebo spontánnych hlásení a prípadov z literatúry sú zoradené podľa tried orgánových systémov konvencie MedDRA. V rámci každej triedy sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti, pričom sú rozdelené do nasledujúcich skupín podľa konvencie CIOMS III: veľmi časté (>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).

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú nežiaduce účinky hlásené pri diklofenaku v tabletách s predĺženým uvoľňovaním a/alebo v iných liekových formách, pri krátkodobom alebo dlhodobom používaní.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Trombocytopenia, leukopénia, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	

Zriedkavé:	Precitlivenosť, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku)
Veľmi zriedkavé:	Angioedém (vrátane edému tváre)
Psychické poruchy	
Veľmi zriedkavé:	Dezorientácia, depresia, nespavosť, zlé sny, podráždenosť, psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Zriedkavé:	Somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Parestézie, zhoršenie pamäti, kŕče, úzkosť, tremor, aseptická meningitída, dysgeúzia, cerebrovaskulárna príhoda
Poruchy oka	
Veľmi zriedkavé:	Zhoršenie zraku, neostré videnie, diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Veľmi zriedkavé:	Tinnitus, zhoršenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté*:	Infarkt myokardu, srdcové zlyhanie, palpitácie, bolesť na hrudi
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, znížená chuť na jedlo
Zriedkavé:	Gastritída, gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvavá hnačka, meléna, vred žalúdka alebo dvanástnika (s krvácaním alebo perforáciou alebo bez nich), gastrointestinálna stenóza alebo perforácia, ktorá môže viesť k peritonitíde
Veľmi zriedkavé:	Kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy, ischemickej kolitídy a exacerbácie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída, ezofágové poruchy, pablanovité ochorenie čriev, pankreatitída
Neznáme:	Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie hodnôt aminotransferáz
Zriedkavé:	Hepatitída, žltáčka, porucha funkcie pečene
Veľmi zriedkavé:	Fulminantná hepatitída, nekróza pečene, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém
Zriedkavé:	Urtikária
Veľmi zriedkavé:	Bulózna dermatitída, ekzém, erytém, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída, alopecia, reakcie z fotosenzitivity, purpura, Henochova-Schönleinova purpura, pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	

Veľmi zriedkavé:	Akútne poškodenie obličiek (akútne zlyhanie obličiek), hematúria, proteinúria, nefrotický syndróm, tubulointersticiálna nefritída, nekróza obličkovej papily
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Zriedkavé:	Edém

* frekvencia na základe údajov z dlhodobej liečby pri vysokých dávkach (150 mg/denne).

Popis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Arteriálne trombotické príhody

Klinické štúdie a epidemiologické údaje stále poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) spojených s použitím diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe (pozri časti 4.3 a 4.4).

Účinky na zrak

Poruchy zraku, ako zhoršenie zraku, neostré videnie alebo diplopia sa vyskytujú ako účinok triedy NSAID a po ukončení liečby sú zvyčajne reverzibilné. Pravdepodobným mechanizmom účinku je inhibícia syntézy prostaglandínov a ďalších príbuzných zložiek, ktoré ovplyvňujú reguláciu prúdenia krvi v sietnici, čo môže mať za následok zmeny videnia. Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby diklofenakom, môže byť potrebné očné vyšetrenie, aby sa vylúčili iné príčiny.

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

Príznaky

Predávkovanie diklofenakom nevyvoláva typický klinický obraz. Predávkovanie môže vyvolať príznaky ako vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, závraty, tinnitus alebo kŕče. Pri závažnej otrave je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene.

Terapeutické opatrenia

Liečba 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 nútená diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nepomáhajú pri eliminácii NSAID, vrátane diklofenaku, vzhľadom na ich vysoký podiel viazaný na bielkoviny a rozsiahly metabolizmus.

Podanie aktívneho uhlia možno uvážiť po požití potenciálne toxickej vysokej dávky a dekontamináciu žalúdka (napr. vyvolanie vracania, výplach žalúdka) po požití vysokej dávky potenciálne ohrozujúcej život.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny octovej a príbuzné látky, ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku

Diclac retard obsahuje sodnú soľ diklofenaku, nesteroidovú zlúčeninu s výraznými antireumatickými, antiflogistickými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Experimentálne dokázaná inhibícia

biosyntézy prostaglandínov sa považuje za základnú zložku jeho mechanizmu účinku. Prostaglandíny zohrávajú dôležitú úlohu pri patogenéze zápalu, bolesti a horúčky.

Sodná soľ diklofenaku *in vitro* nepotláča biosyntézu proteoglykánov v chrupavke v koncentráciách, ktoré sa dosahujú v ľudskom organizme.

Farmakodynamické účinky

Pri reumatických ochoreniach vyvolávajú protizápalové a analgetické vlastnosti diklofenaku klinickú odpoveď, pre ktorú je charakteristické výrazné zmiernenie príznakov a prejavov, ako je bolesť v kĺbe a bolesť pri pohybe, ranná stuhnutosť a opuch kĺbov, ako aj zlepšenie funkcie.

Pri poúrazových a pooperačných zápalových stavoch sodná soľ diklofenaku rýchlo zmiernuje bolesť v kĺbe aj bolesť pri pohybe a znižuje zápalový opuch a edém rany.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku sú zvlášť vhodné na liečbu pacientov, u ktorých vzhľadom na klinický obraz postačuje denná dávka 100 mg. Možnosť podávať liek v jednorazovej dennej dávke podstatne zjednodušuje dlhodobú liečbu a pomáha zabráňovať prípadným chybám v dávkovaní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Podľa množstva nezmeneného diklofenaku a jeho hydroxylovaných metabolitov nájdených v moči možno usudzovať, že z tabliet s predĺženým uvoľňovaním a z gastrorezistentných tabliet s obsahom diklofenaku sa uvoľňuje a absorbuje rovnaké množstvo diklofenaku. Systémová dostupnosť diklofenaku z tabliet s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku však predstavuje priemerne 82 % systémovej dostupnosti, ktorá sa dosahuje rovnakou dávkou diklofenaku podanou vo forme gastrorezistentných tabliet (pravdepodobne je to dôsledok metabolizmu pri prvom prechode pečeňou, ktorý závisí od rýchlosti uvoľňovania). Následkom pomalšieho uvoľňovania liečiva z tabliet s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku sú dosiahnuté maximálne koncentrácie nižšie, než aké sa pozorujú po podaní gastrorezistentných tabliet.

Priemerné maximálne koncentrácie 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) sa dosiahnu v priemere 4 hodiny po požití jednej 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Jedlo nemá klinicky významný vplyv na absorpciu a systémovú dostupnosť tabliet s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku.

Naproti tomu priemerné plazmatické koncentrácie 13 ng/ml (40 nmol/l) možno zaznamenať 24 hodín po podaní 100 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku. Absorbované množstvo je lineárne úmerné dávke.

Pretože asi polovica diklofenaku sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou, plocha pod krivkou koncentrácie (AUC) po perorálnom alebo rektálnom podaní je asi polovičná ako po ekvivalentnej parenterálnej dávke.

Farmakokinetické vlastnosti sa nemenia po opakovanom podávaní. K akumulácii liečiva nedochádza, ak sa dodržia odporúčané intervaly medzi dávkami.

Minimálne koncentrácie sú približne 22 ng/ml (70 nmol/l) počas liečby 100 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním s obsahom diklofenaku raz denne.

Distribúcia

99,7 % diklofenaku sa viaže na sérové bielkoviny, hlavne na albumín (99,4 %). Vypočítaný zdanlivý distribučný objem je 0,12 až 0,17 l/kg.

Diklofenak preniká do synoviálnej tekutiny, kde sa maximálne koncentrácie namerajú 2 až 4 hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme. Zdanlivý polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3

až 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme sú koncentrácie liečiva už vyššie v synoviálnej tekutine ako v plazme, a zostávajú vyššie až 12 hodín.

Nízke hladiny diklofenaku (100 ng/ml) sa zaznamenali v materskom mlieku jednej dojčiacej matky. Odhadovaná dávka užitá dojčiacim dieťaťom predstavuje dávku 0,03 mg/kg/deň.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne ako glukuronidácia neporušenej molekuly, ale hlavne ako jednorazová a viacnásobná hydroxylácia a metoxylácia, čím vzniká niekoľko fenolických metabolitov (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak), 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 (priemerná hodnota \pm SD). 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. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak, 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 cez žlč do stolice.

Linearita/nelinearita

Množstvo absorbovaného liečiva je lineárne úmerné podanej dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Nepozorovali sa významné rozdiely v absorpcii, metabolizme a vylučovaní závislé 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 žlčou.

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

Predklinické údaje získané zo štúdií akútnej a chronickej toxicity, ako aj zo štúdií genotoxicity, mutagenity a karcinogenity diklofenaku nepreukázali pri predpokladaných terapeutických dávkach osobitné riziko pre ľudí. Na základe obvyklých predklinických štúdií u zvierat neboli zistené dôkazy o teratogénnom potenciále u myši, potkanov alebo králikov.

Diklofenak nemal vplyv na fertilitu potkanov. S výnimkou minimálnych fetálnych účinkov pri dávkach toxických pre matku neovplyvnil diklofenak prenatálny, perinatálny a postnatálny vývoj ich potomstva.

Podávanie NSAID (vrátane diklofenaku) brzdilo u králikov ovuláciu, u potkanov implantáciu a placentáciu a viedlo k predčasnému uzatvoreniu *ductus arteriosus* u tehotných potkaních samíc. Dávky toxické pre matku boli u potkanov spájané s dystokiou, predĺženou gestáciou, zníženým prežívaním plodu a retardáciou vnútro maternicového rastu. Mierne účinky diklofenaku na reprodukčné parametre, pôrod a konstrikcii *ductus arteriosus in utero* sú následkom farmakologických účinkov tejto triedy inhibítorov syntézy prostaglandínov (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
hypromelóza
stearát horečnatý

Odporúčanie pre diabetikov

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje menej než 0,01 karbohydrátu.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PP/Al alebo PVC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Balenie: 20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0104/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. augusta 1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023