

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Majamil prolongatum, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 100 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa i sól.

Każda tabletka zawiera 0,24 mg żółcień pomarańczowej (E 110) oraz 7,23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe z lekko chropowatą powierzchnią tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Diklofenak jest stosowany jako produkt leczniczy przeciwzapalny i przeciwbólowy w leczeniu następujących ostrych i przewlekłych stanów chorobowych:

- reumatoidalne zapalenie stawów,
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- choroba zwyrodnieniowa stawów,
- zespoły bólowe tkanek miękkich (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek maziowych, pochewek ścięgnistych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawki diklofenaku należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od skuteczności terapeutycznej i występowania działań niepożądanych.

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

Poniżej przedstawiono zwykle zalecane dawkowanie.

Dorośli

100 mg (1 tabletka) na dobę.

Dzieci

Produkt jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Produkt do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Zaleca się przyjmowanie produktu podczas lub bezpośrednio po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na diklofenak sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacja.
- Stwierdzone w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, związane z wcześniejszym leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Czynna lub podawana w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwotok (wystąpienie dwóch lub więcej odrębnych przypadków potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Ciężka niewydolność wątroby, nerek lub serca (patrz punkt 4.4).
- Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, diklofenaku nie należy stosować u pacjentów, u których po podaniu pochodnych kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn występują napady astmy, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub ostre zapalenie błony śluzowej nosa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Należy unikać stosowania produktu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym także selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak dowodów dotyczących korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego i ryzyka nasilenia się działań niepożądanych.

Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych i u osób z małą masą ciała zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), także po podaniu diklofenaku, rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, nawet wtedy, gdy produkt leczniczy nie był wcześniej stosowany. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia, co wynika z właściwości farmakodynamicznych produktu leczniczego.

Wpływ na przewód pokarmowy

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja, które mogą zakończyć się śmiercią, notowane podczas stosowania każdego z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym diklofenaku, mogą wystąpić w każdym okresie leczenia diklofenakiem, niezależnie od objawów ostrzegawczych lub ciężkich zaburzeń przewodu pokarmowego w wywiadzie. Powikłania te są bardziej niebezpieczne u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy produkt odstawić.

Tak jak w przypadku innych NLPZ, w tym diklofenaku, u pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia żołądka i jelit lub z wywiadem sugerującym chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia lub perforację, niezbędny jest ścisły nadzór lekarski i zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.8). Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest większe

w przypadku zwiększania dawek NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją. U pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występują ze zwiększoną częstotliwością, a w szczególności krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacje, które mogą kończyć się śmiercią.

Aby zmniejszyć ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją, oraz u pacjentów w podeszłym wieku, należy rozpoczynać i kontynuować leczenie z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek.

U tych pacjentów, jak również u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie leków zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem).

Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni informować lekarza o wszelkich nietypowych objawach brzusznych (szczególnie o krwawieniach z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą powodować zwiększenie ryzyka powstania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwpłytkowe lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub z chorobą Leśniowskiego-Crohna powinni być pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na możliwość pogorszenia się stanu ogólnego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

Wpływ na czynność wątroby

Ścisły nadzór medyczny jest konieczny w przypadku zalecenia diklofenaku pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na możliwość pogorszenia się stanu ogólnego.

Tak jak inne NLPZ, diklofenak może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem należy zachować ostrożność i regularnie kontrolować czynność wątroby.

Należy przerwać stosowanie diklofenaku, jeśli utrzymują się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub ulegają pogorszeniu, oraz gdy wystąpią kliniczne oznaki lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby oraz inne objawy (np. eozynofilia, wysypka). Zapalenie wątroby, spowodowane stosowaniem diklofenaku, może wystąpić nie poprzedzone objawami prodromalnymi. Należy zachować ostrożność stosując diklofenak u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może on wywołać napad choroby.

Wpływ na czynność nerek

W związku z leczeniem NLPZ, w tym diklofenakiem, odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i powstawania obrzęków, dlatego szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością serca lub nerek, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub produkty lecznicze znacząco wpływające na czynność nerek oraz pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np.: w fazie około- lub pooperacyjnej po dużych zabiegach chirurgicznych (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach, podczas stosowania diklofenaku jako środek ostrożności zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia diklofenakiem zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie.

Wpływ na skórę

Podczas leczenia diklofenakiem, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych (niekiedy zakończonych zgonem) obejmujących złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielania się naskórka oraz uogólnioną pęcherzową utrwaloną wysypkę polekową (patrz punkt 4.8). Pacjenci są narażeni w największym stopniu na wystąpienie takich reakcji w trakcie początkowego etapu leczenia - w większości przypadków początek reakcji miał miejsce podczas pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie diklofenakiem po pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawach nadwrażliwości.

U pacjentów z liszajem rumieniowatym układowym oraz z chorobami tkanki łącznej może zwiększyć się ryzyko wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub zastoinową niewydolnością serca (NYHA-I), z zatrzymaniem płynów i z obrzękami, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, gdyż w związku z leczeniem NLPZ były zgłaszane przypadki zatrzymania płynów i obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Diklofenak należy również stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwale. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie.

Wpływ na wskaźniki hematologiczne

W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem, podobnie jak w przypadku stosowania innych NLPZ, zaleca się kontrolowanie wskaźników hematologicznych.

Tak jak inne NLPZ, diklofenak może przemijająco hamować agregację płytek krwi. Należy dokładnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami hemostazy.

Astma w wywiadzie

U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym nieżytem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego (szczególnie gdy mają objawy podobne do objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa), częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (nietolerancja leków przeciwbólowych), obrzęk Quinckego lub pokrzywka. W związku z tym u tych pacjentów zaleca się szczególną ostrożność (należy umożliwić szybki dostęp do pomocy lekarskiej).

Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów uczulonych na inne substancje, np. z odczynami skórnymi, świądem lub pokrzywką.

Leczenie długotrwałe

U każdego pacjenta przyjmującego długotrwale niesteroidowe leki przeciwzapalne należy kontrolować czynność nerek, czynność wątroby (poprzez ocenę aktywności enzymów wątrobowych) oraz liczbę krwinek. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Opisane interakcje uwzględniają także te zaobserwowane po zastosowaniu innych postaci farmaceutycznych zawierających diklofenak.

Lit

Diklofenak podawany jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi lit może zwiększać jego stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Digoksyna

Diklofenak podawany jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi digoksynę może zwiększać jej stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny.

Leki moczopędne i leki zmniejszające ciśnienie krwi

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, jednoczesne stosowanie diklofenaku z lekami moczopędnymi lub lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze krwi (np. leki blokujące receptory β -adrenergiczne, inhibitory ACE) może spowodować zmniejszenie ich działania przeciwnadciśnieniowego. Z tego względu należy ostrożnie stosować diklofenak jednocześnie z lekami moczopędnymi lub zmniejszającymi ciśnienie tętnicze. Z powodu zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek, po rozpoczęciu leczenia oraz podczas leczenia skojarzonego, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. U pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze. Podczas jednoczesnego stosowania leków oszczędzających potas należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kortykosteroidy

Jednoczesne podawanie diklofenaku i innych NLPZ lub kortykosteroidów może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne

Należy zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Wprawdzie badania kliniczne nie świadczą o tym, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny może zwiększyć ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe

Badania kliniczne wykazały, że diklofenak można podawać jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednakże wystąpiły pojedyncze przypadki zarówno działania hipoglikemizującego jak i hiperglikemizującego, które spowodowały konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych w trakcie leczenia diklofenakiem. Z tego powodu monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne podczas jednoczesnej terapii.

Metotreksat

Diklofenak może hamować klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając tym samym jego stężenie we krwi. Zaleca się ostrożność podczas stosowania NLPZ, w tym diklofenaku, w czasie krótszym niż 24 godziny, przed lub po leczeniu metotreksatem, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i może wystąpić zwiększenie toksyczności działania tej substancji.

Cyklosporyna i takrolimus

Diklofenak, jak i inne NLPZ, może zwiększyć nefrotoksyczność cyklosporyny ze względu na wpływ na prostaglandyny nerkowe. W związku z tym diklofenak powinien być podawany w dawkach mniejszych niż u pacjentów nie otrzymujących cyklosporyny.

Możliwe jest także zwiększenie ryzyka wystąpienia działania nefrotoksycznego podczas jednoczesnego stosowania NLPZ z takrolimusem. Działanie nefrotoksyczne może się zwiększać poprzez działanie za pośrednictwem prostaglandyn nerkowych.

Mifepryston

Ze względu na to, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać skuteczność mifeprystonu, należy je podawać nie wcześniej niż 8-12 dni po zakończeniu stosowania mifeprystonu.

Chinolony przeciwbakteryjne

Odnotowano przypadki wystąpienia drgawek, które mogły być spowodowane interakcją pomiędzy chinolonami a NLPZ. Drgawki takie mogą wystąpić zarówno u pacjentów, u których padaczka lub drgawki nigdy wcześniej nie występowały, jak i u pacjentów, u których schorzenia te stwierdzono w wywiadzie. Z tego powodu należy zachować ostrożność przepisując chinolony pacjentom stosującym niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Fenytoina

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny z diklofenakiem, zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu, ze względu na możliwość zwiększenia się całkowitego wpływu fenytoiny na organizm.

Kolestypol i cholestyramina

Leki te mogą opóźnić lub zmniejszyć wchłanianie diklofenaku. Dlatego zaleca się przyjmowanie diklofenaku co najmniej godzinę przed lub 4-6 godzin po przyjęciu kolestypolu lub cholestyraminy.

Silne inhibitory CYP2C9

Zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu diklofenaku z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak sulfonpyrazon i worykonazol), ze względu na możliwość znacznego zwiększenia stężenia i ekspozycji na diklofenak w wyniku hamowania metabolizmu diklofenaku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może negatywnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do wartości prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek produktu leczniczego, a także wraz z wydłużaniem okresu leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwiększa liczbę przypadków nie zagnieżdżenia się jaja oraz śmiertelność zarodka i płodu.

Dodatkowo, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie diklofenaku może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu.

Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W związku z tym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, nie należy stosować diklofenaku podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży. W przypadku stosowania diklofenaku u kobiet planujących ciążę oraz w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy zastosować możliwie jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy czas leczenia. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku

małowodzia oraz zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na diklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia należy zaprzestać stosowania diklofenaku.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywoływać

- u płodu:
 - toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
 - zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej),
- pod koniec ciąży u matki i u noworodka:
 - wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek produktu,
 - hamowanie kurczliwości macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

W związku z tym przeciwwskazane jest stosowanie diklofenaku w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Tak jak inne NLPZ, diklofenak przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Z tego względu diklofenaku nie należy podawać kobietom karmiącym piersią, w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Tak jak inne NLPZ, diklofenak może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest zalecany u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania diklofenaku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci przyjmujący diklofenak, u których występują zaburzenia widzenia, zawroty głowy, senność lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, powinni zaprzestać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione poniżej działania niepożądane obejmują działania niepożądane odnotowane podczas krótko- lub długotrwałego stosowania różnych postaci diklofenaku.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna).
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym hipotensja i wstrząs).
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	Dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, lęk, omamy, niepokój, zaburzenia psychotyczne.

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy.
Rzadko	Senność.
Bardzo rzadko	Parestezje, zaburzenia czucia, zaburzenia pamięci, drgawki, drżenie, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu.
Zaburzenia oka	
Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego.
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy.
Bardzo rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne.
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.
Częstość nieznana	Zespół Kounisa.
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Astma (w tym duszność).
Bardzo rzadko	Zapalenie płuc.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, brak łaknienia (anoreksja).
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunki, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z mogącym wystąpić krwawieniem lub perforacją).
Bardzo rzadko	Zapalenie okrężnicy (także krwotoczne zapalenie okrężnicy oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przełyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki.
Częstość nieznana	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby.
Bardzo rzadko	Piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, wykwity skórne.
Rzadko	Pokrzywka.
Bardzo rzadko	Wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów, reakcje nadwrażliwości na

	światło, plamica, choroba Schönleina-Henocha, świąd.
Częstość nieznana	Rumień trwały, uogólniona pęcherzowa utrwalona wysypka polekowa.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Impotencja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	Obrzęk, uczucie nadmiernego zmęczenia.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie ma specyficznych objawów klinicznych przedawkowania diklofenaku. Po przedawkowaniu mogą wystąpić objawy takie jak: ból głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, zawroty głowy, dezorientacja, pobudzenie, senność, śpiączka, szumy uszne, zmęczenie lub drgawki. W przypadku ostrego zatrucia może wystąpić uszkodzenie wątroby i ostra niewydolność nerek.

Postępowanie

Leczenie ostrego zatrucia lekami z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, polega na stosowaniu środków podtrzymujących czynność ważnych dla życia narządów oraz leczeniu objawowym. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań jak zmniejszenie ciśnienia krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia oddychania. Wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi prawdopodobnie nie przyspieszają eliminowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym diklofenaku, ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i wydłużony metabolizm.

Po przyjęciu potencjalnie toksycznej dawki należy rozważyć podanie węgla aktywnego i opróżnienie żołądka (np. sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka). Po płukaniu żołądka, dodatkowo do węgla aktywnego należy podać środek przeczyszczający, najlepiej siarczan sodu.

W przypadku częstych i przedłużających się drgawek należy podać donaczyniowo diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego i substancje pokrewne, kod ATC: M01AB05

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Mechanizmy tych działań nie są do końca wyjaśnione, ale istotne znaczenie ma hamowanie syntezy prostaglandyn. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki.

In vitro sól sodowa diklofenaku nie hamuje syntezy proteoglikanów w chrząstce, w zakresie stężeń odpowiadających wartościom osiąganym w organizmie człowieka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym diklofenak prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne 0,5 µg/ml jest osiągnięte po około 4 godzinach od przyjęcia tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Średnie stężenie w osoczu wynoszące 13 ng/ml można zaobserwować w 24 godziny po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Pokarm może opóźniać wchłanianie leku (o 1-2 godzin dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu) i zmniejszać stężenie maksymalne w surowicy krwi, ale nie wpływa znacząco na dostępność biologiczną produktu.

Zależności tych nie obserwuje się w czasie wielokrotnego podawania produktu leczniczego.

Diklofenak nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu doustnym.

Dystrybucja

Ponad 99% diklofenaku wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.

Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie maksymalne stężenie występuje po 2-4 godzinach od osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi 3-6 godzin. Po dwóch godzinach od osiągnięcia wartości maksymalnych w osoczu krwi, wartości stężenia substancji czynnej w płynie maziowym są większe niż w osoczu i pozostają większe przez 12 godzin.

Metabolizm

Metabolizm diklofenaku obejmuje częściowo glukuronidację nie zmienionej cząsteczki, lecz diklofenak ulega przede wszystkim pojedynczej lub wielokrotnej hydroksylacji i metoksylacji, w wyniku czego powstaje kilka pochodnych fenolowych, z których większość ulega przekształceniu do glukuronidów. Dwie spośród pochodnych fenolowych wykazują aktywność biologiczną, chociaż w znacznie mniejszym zakresie niż diklofenak.

Wydalenie

Całkowity, ogólnoustrojowy klirens diklofenaku z osocza krwi wynosi 263±56 ml/minutę (średnia wartość ±SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa aktywne, mają również krótki okres półtrwania, wynoszący 1-3 godzin.

Około 60% podanej dawki ulega wydalaniu w moczu w postaci sprzężonych z glukuronianami niezmiennych cząsteczek i w postaci metabolitów, z których większość także ulega przekształceniu do glukuronidów. Mniej niż 1% leku ulega wydalaniu w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki wydalana jest z kałem w postaci metabolitów związanych z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano istotnych, zależnych od wieku różnic we wchłanianiu, metabolizmie czy wydalaniu leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, badania nad kinetyką pojedynczej dawki z zastosowaniem typowego schematu dawkowania, nie wskazują na występowanie kumulacji niezmienionej substancji czynnej. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 10 ml/minutę, stężenie pochodnych hydroksylowych diklofenaku w osoczu krwi obliczone w stanie równowagi dynamicznej, są około 4 razy większe niż u osób zdrowych. Metabolity są jednak ostatecznie wydalone z żółcią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby, kinetyka i metabolizm diklofenaku są takie same jak u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie teratogenne

Diklofenak nie wykazywał działania teratogennego.

W badaniach na myszach i szczurach wykazano, że diklofenak przenika przez barierę łożyska.

U ciężarnych królików, szczurów i myszy otrzymujących diklofenak, nie stwierdzono działania teratogennego, chociaż podawane dawki były toksyczne zarówno dla samic (przedłużona ciąża, ciężki poród), jak i dla płodów (mała masa, wysoka śmiertelność).

Diklofenak zastosowany w dawce 4 mg/kg mc. na dobę u szczurów nie wpływał na płodność.

Działanie mutagenne

W badaniach *in vitro*, wykonanych na komórkach chłoniaka mysiego oraz na drobnoustrojach, drożdżach i w teście Ames, polegających na kontroli występowania mutacji punktowych, nie wykazano działania mutagennego diklofenaku. W badaniach *in vivo* na myszach, w zakresie występowania mutacji wywołujących śmierć płodu oraz występowanie aberracji chromosomalnych w nabłonku plemnikotwórczym, uzyskano wyniki negatywne.

Nie stwierdzono również nieprawidłowości w rozwoju jądra komórkowego, po zastosowaniu diklofenaku u chomika chińskiego.

Działanie kancerogenne

W badaniach na szczurach, otrzymujących doustnie diklofenak w dawce do 2 mg/kg mc. na dobę (zalecana dawka maksymalna dla ludzi) przez 2 lata, nie zaobserwowano znamionnego wzrostu częstości występowania nowotworów. W badaniu tym zaobserwowano nieznaczne i nieznamiennie statystycznie zwiększenie częstości występowania powszechnej u szczurów łagodnej postaci gruczolakowłókniaka gruczołu piersiowego.

W badaniach na myszach otrzymujących diklofenak w dawkach 0,3 mg/kg mc. na dobę (samce) i 1 mg/kg mc. na dobę (samice) przez 2 lata nie wykazano działania kancerogennego diklofenaku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Eudragit RS 30D

Eudragit L 100-55

Eudragit RS PO

Celuloza, proszek

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Powidon K-25

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek
Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w suchym miejscu, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium. Opakowanie zawiera 20 lub 30 tabletek (2 lub 3 blistry). Blistry wraz z ulotką umieszczone są w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0336

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO