CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diclac 75 Duo, 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*) w postaci szybko uwalnianej (12,5 mg) i wolno uwalnianej (62,5 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 41,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:
- zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego;
- bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękami, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych;
- stanów bólowych i zapalnych w ginekologii, np. pierwotnego bolesnego miesiączkowania lub zapalenia przydatków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ogólnie zaleca się indywidualne ustalanie dawkowania produktu leczniczego. Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć, stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to koniecznie do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

Ogólna grupa docelowa

Dorośli
75 mg diklofenaku sodowego (1 tabletka Diclac 75 Duo) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 150 mg na dobę. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 150 mg.

Jeśli objawy choroby są nasilone w nocy lub rano, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo wieczorem.
W łagodniejszych przypadkach, także w długotrwałym stosowaniu, dawkę 75 mg uważa się za wystarczającą.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Ze względu na wielkość dawki, stosowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo nie jest zalecane u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Zmiana dawki początkowej u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Rozpoznana choroba układu krążenia lub istotne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka
Leczenie produktem leczniczym Diclac 75 Duo nie jest na ogół zalecane u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. W razie potrzeby pacjenci z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym lub istotnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej powinni być leczeni produktem leczniczym Diclac 75 Duo wyłącznie po dokonaniu wnikliwej oceny i tylko dawkami ≤100 mg na dobę, jeśli leczenie trwa dłużej niż 4 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Stosowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo u pacjentów z niewydolnością nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie można sformułować odpowiednich zaleceń dotyczących dostosowania dawki.
U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Diclac 75 Duo (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo u pacjentów z niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można sformułować odpowiednich zaleceń dotyczących dostosowania dawki.
U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Diclac 75 Duo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, najlepiej podczas posiłku. Tabletki nie należy dzielić ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na diklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna lub podawana w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja (patrz punkt 4.4).
- Podawane 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 (co najmniej dwa odrębne przypadki potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Niewydolność wątroby.
- Niewydolność nerek.
- Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.
- Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), nie należy stosować produktu leczniczego Diclac 75 Duo u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ może być przyczyną wystąpienia astmy, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub ostrego zapalenia błony śluzowej nosa (tj. nadwrażliwości

krzyżowej na NLPZ), patrz punkty 4.4 i 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Przyjmowanie produktu leczniczego 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).

Wpływ na przewód pokarmowy
Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, raportowane w przypadku wszystkich NLPZ, w tym diklofenaku, mogą wystąpić w każdym okresie leczenia, z objawami poprzedzającymi lub bez, i niezależnie od ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. Powikłania te są bardziej niebezpieczne u osób w podeszłym wieku. Jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, stosowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo należy przerwać.

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. Produkt leczniczy Diclac 75 Duo należy zalecać tym pacjentom szczególnie ostrożnie (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 oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U osób w podeszłym wieku, zwiększona jest częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia i perforacji, które mogą być śmiertelne.

W celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ pokarmowy u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie (zwłaszcza powikłaną 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 produktów leczniczych zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych mogących zwiększyć ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem).

Pacjenci z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni informować lekarza o jakichkolwiek nietypowych objawach brzusznych (szczególnie o krwawieniach z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą powodować zwiększenie ryzyka powstania owrzodzenia lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwpłytkowe, lub selektywne inhibitory wychwytu 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 zaostrzenia ogólnego stanu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na czynność wątroby
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni przyjmować Diclac 75 Duo pod ścisłym nadzorem lekarza ze względu na możliwość pogorszenia stanu ogólnego.

Tak jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem należy regularnie kontrolować czynności wątroby.
Stosowanie diklofenaku należy przerwać, jeśli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby utrzymują się lub pogarszają, a także gdy wystąpią kliniczne oznaki lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby oraz inne objawy (np. eozynofilia, wysypka itp.). Zapalenie wątroby

spowodowane stosowaniem diklofenaku może wystąpić niepoprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność stosując Diclac 75 Duo u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może wywołać napad choroby.

Wpływ na czynność nerek
Podczas leczenia NLPZ, w tym diklofenakiem, odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i powstawania obrzęków, dlatego szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub leki 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). Podczas stosowania diklofenaku zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie czynności nerek. Odstawienie produktu leczniczego powoduje zwykle powrót do stanu sprzed leczenia.

Reakcje skórne
W związku ze stosowaniem diklofenaku bardzo rzadko występowały poważne reakcje skórne, niektóre prowadzące do zgonu, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz uogólniona pęcherzowa utrwalona wysypka polekowa (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko związnae z wystąpieniem tych reakcji u pacjentów jest największe na wczesnym etapie terapii, przy czym w większości przypadków początek reakcji miał miejsce w pierwszym miesiącu leczenia. Produkt leczniczy Diclac 75 Duo należy odstawić po pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), po podaniu diklofenaku rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, nawet wtedy, gdy ten produkt leczniczy nie był wcześniej stosowany.

Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) przez długi czas może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar).

Stosowanie diklofenaku nie jest na ogół zalecane u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. W razie potrzeby pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym lub istotnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej należy podawać diklofenak wyłącznie po dokonaniu wnikliwej oceny i tylko w dawce ≤100 mg na dobę, jeśli leczenie trwa dłużej niż 4 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Ryzyko dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem diklofenaku może wzrastać wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania ekspozycji, dlatego należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego przez możliwie najkrótszy czas. Należy okresowo oceniać zapotrzebowanie pacjenta na leczenie objawowe oraz jego odpowiedź na produkt leczniczy.

Diklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt leczniczy 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.

Pacjenci powinni być czujni wobec przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zdarzeń zakrzepowych w tętnicach (np. bólu w klatce piersiowej, duszności, osłabienia, niewyraźnej mowy), które mogą wystąpić nagle. Należy pouczyć pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w takim przypadku.

Wpływ na wskaźniki hematologiczne
Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), podczas długotrwałego stosowania diklofenaku zaleca się kontrolowanie wskaźników hematologicznych. Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może przemijająco hamować agregację płytek krwi. Należy dokładnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami hemostazy.

Astma w wywiadzie
U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa, (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego (szczególnie z objawami podobnymi do objawów alergicznego nieżytu nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (nietolerancja leków przeciwbólowych), obrzęk Quinckego lub pokrzywka. Dlatego u tych pacjentów zaleca się szczególną ostrożność (należy umożliwić szybki dostęp do pomocy lekarskiej). Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów z alergią na inne substancje, np. z odczynami skórnymi, świądem lub pokrzywką.

Osoby w podeszłym wieku
Diklofenak należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku. U osób w podeszłym wieku i u osób z małą masą ciała zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)
Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Diclac 75 Duo z ogólnie działającymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na potencjalne nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Maskowanie objawów zakażenia
Diklofenak, tak jak inne NLPZ, może maskować objawy zakażenia ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i z tego powodu nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Opisane interakcje uwzględniają obserwacje dotyczące stosowania diklofenaku w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu i (lub) w innych postaciach farmaceutycznych.

Silne inhibitory CYP2C9
Należy zachować ostrożność podczas przepisywania diklofenaku wraz z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak worykonazol), gdyż w wyniku zahamowania metabolizmu diklofenaku jego stężenie w osoczu oraz ekspozycja na lek może znacznie wzrosnąć.

Lit
Diklofenak może zwiększać stężenie w osoczu jednocześnie podawanego litu. Zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Digoksyna
Diklofenak podawany jednocześnie z lekami zawierającymi digoksynę może zwiększać jej stężenie

w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny.

Leki moczopędne i leki zmniejszające ciśnienie krwi
Tak jak inne NLPZ, diklofenak może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe jednocześnie stosowanych leków moczopędnych lub leków zmniejszających ciśnienie tętnicze krwi (tj. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory ACE). Z powodu zwiększonego ryzyka działania nefrotoksycznego, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w trakcie jego trwania, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. U pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna
Diklofenak, tak jak inne NLPZ, może zwiększyć nefrotoksyczność cyklosporyny ze względu na wpływ na prostaglandyny nerkowe. Dlatego diklofenak należy podawać w dawkach mniejszych niż u pacjentów nieotrzymujących cyklosporyny.

Leki, które mogą wywoływać hiperkaliemię
Jednoczesne stosowanie leków oszczędzających potas, cyklosporyny, takrolimusu lub trimetoprimu może być związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy, w związku z czym należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Chinolony przeciwbakteryjne
Odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia drgawek, które mogły być spowodowane jednoczesnym stosowaniem chinolonów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Przewidywane interakcje, które należy uwzględnić

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

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe
Należy zachować ostrożność, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4). Wprawdzie badania kliniczne nie wskazują, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
Jednoczesne stosowanie NLPZ (w tym diklofenaku) i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może zwiększyć ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwcukrzycowe
Badania kliniczne wykazały, że diklofenak można podawać jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne. W pojedynczych przypadkach obserwowano jednak zarówno działanie hipoglikemizujące, jak i hiperglikemizujące, które spowodowało konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych w trakcie leczenia diklofenakiem. Z tego względu podczas jednoczesnego leczenia konieczne jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Fenytoina
Podczas stosowania fenytoiny razem z diklofenakiem należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na fenytoinę.

Metotreksat
Diklofenak może hamować klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając przez to jego stężenie we krwi i działanie toksyczne. Zaleca się ostrożność podczas stosowania niesteroidowych leków

przeciwzapalnych (w tym diklofenaku) w czasie krótszym niż 24 godziny, przed lub po leczeniu metotreksatem.

Kolestypol i kolestyramina
Związki te mogą spowodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. Dlatego zaleca się stosowanie diklofenaku przynajmniej 1 godzinę przed lub od 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestypolu lub kolestyraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn (tj. NLPZ) we wczesnym okresie ciąży. Wartość bezwzględnego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosła z mniej niż 1% do ok. 1,5%. Wartość ta może wzrosnąć wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem okresu leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwiększyło liczbę strat po- i przedimplantacyjnych oraz śmiertelność zarodka i płodu.
Dodatkowo, zaobserwowano zwiększenie częstości różnych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy. 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, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których w większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać diklofenaku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli diklofenak jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na diklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu należy zaprzestać stosowania diklofenaku.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:
- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej).

U matki i noworodka podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży może prowadzić do:
- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- zahamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Tak jak inne NLPZ, diklofenak przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu produktu leczniczego Diclac 75 Duo nie należy podawać kobietom karmiącym piersią w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność
Stosowanie diklofenaku może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane

u kobiet, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie diklofenaku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Diklofenak nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, w raportach spontanicznych lub w doniesieniach literaturowych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej z grup działania niepożądane przedstawiono według częstości, począwszy od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Ponadto, odpowiednia kategoria częstości dla każdego działania niepożądanego podana jest na podstawie następującego schematu: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione niżej działania niepożądane dotyczą diklofenaku w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu i innych postaci diklofenaku, stosowanych krótko- lub długotrwale.

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>
Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie tętnicze i wstrząs)
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)

<u>Zaburzenia psychiczne</u>
Bardzo rzadko: dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>
Często: ból głowy, zawroty głowy
Rzadko: senność
Bardzo rzadko: parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie mięśni, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu

<u>Zaburzenia oka</u>
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie

<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>
Często: zawroty głowy
Bardzo rzadko: szumy uszne, zaburzenia słuchu

<u>Zaburzenia serca</u>
Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej
Częstość nieznana: zespół Kounisa

<u>Zaburzenia naczyniowe</u>
Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń

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, zmniejszony apetyt
Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunka, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez i z perforacją), zapalenie odbytnicy
Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy (także krwotoczne zapalenie okrężnicy oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przełyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki, zaostrzenie guzków krwawniczych
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
Rzadko: pokrzywka
Bardzo rzadko: wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczające zapalenie skóry, łysienie, 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, krwiomocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalnie nerek, martwica brodawek nerkowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Rzadko: obrzęk

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

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
Brak charakterystycznych objawów klinicznych przedawkowania diklofenaku. Przedawkowanie może wywołać takie objawy, jak wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, zawroty głowy, szumy uszne lub drgawki. W przypadku znacznego zatrucia może nastąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Leczenie przedawkowania
Leczenie ostrego zatrucia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym diklofenakiem, zasadniczo obejmuje stosowanie środków podtrzymujących czynności życiowe i leczenie objawowe. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań, jak znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia oddychania.

Wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi nie przyspieszają eliminowania NLPZ (w tym diklofenaku) z organizmu ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm.

Po przyjęciu potencjalnie toksycznej dawki należy rozważyć podanie węgla aktywnego i opróżnienie żołądka (np. sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka).

5. WŁAŚCIWOSCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego.
Kod ATC: M01AB05

Mechanizm działania
Diklofenak sodowy jest związkiem niesteroidowym o działaniu przeciwreumatycznym, przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Wykazano doświadczalnie, że w mechanizmie działania diklofenaku istotne znaczenie ma hamowanie biosyntezy prostaglandyn. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki.

In vitro diklofenak sodowy w zakresie stężeń odpowiadających wartościom osiąganym w organizmie ludzkim nie hamuje biosyntezy proteoglikanów w chrząstce.

Działanie farmakodynamiczne
Działanie terapeutyczne diklofenaku w chorobach reumatycznych wynika z jego właściwości przeciwzapalnych i przeciwbólowych, które warunkują wyraźne złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej.
W pourazowych lub pooperacyjnych stanach zapalnych diklofenak szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy jak i ból podczas ruchu oraz zmniejszają obrzęk powstały w wyniku stanu zapalnego i obrzęk powstały w wyniku zranienia.

Produkt leczniczy Diclac 75 Duo jest wskazany dla pacjentów, dla których dawka 75 mg jest odpowiednia. Możliwość stosowania produktu leczniczego w postaci jednorazowej dawki dobowej jest udogodnieniem długotrwałego leczenia i pozwala uniknąć błędów w dawkowaniu. Produkt leczniczy Diclac 75 Duo pozwala na zwiększenie dobowej dawki do 150 mg, w dwóch dawkach po 75 mg na dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki Diclac 75 Duo składają się z dwóch warstw. Warstwa różowa (tabletka zwykła) zawiera szybko uwalnianą dawkę inicjującą, która stanowi 1/6 dawki całkowitej. Pozostała część substancji czynnej znajduje się w warstwie białej (tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu) i stanowi 5/6 dawki całkowitej. Z tej części tabletki substancja czynna leku uwalnia się powoli. Większość substancji czynnej z warstwy o szybkim uwalnianiu wchłania się w żołądku, a z warstwy o zmodyfikowanym uwalnianiu w jelicie cienkim.

Nerkowe wchłanianie zwrotne diklofenaku w formie niezmienionej i jego hydroksylowych metabolitów wskazuje, że taka sama ilość diklofenaku jest uwalniana i wchłaniana z produktu leczniczego o zmodyfikowanym uwalnianiu, jak i z tabletek dojelitowych. Jednak dostępność biologiczna diklofenaku z tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu stanowi przeciętnie 82% dostępności leku w postaci tabletek dojelitowych (prawdopodobnie na skutek efektu „pierwszego przejścia"). Ze względu na wolniejsze uwalnianie substancji czynnej z tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, osiągane stężenia maksymalne są mniejsze od stężeń uzyskiwanych po podaniu tabletek dojelitowych. Spożycie pokarmu nie ma istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie i dostępność biologiczną leku.

Częstość podawania produktu leczniczego Diclac 75 Duo jest uzasadniona uwalnianiem diklofenaku z tabletek:

Czas [h]	% uwolnionej substancji czynnej
1/4	10%
1	20%
2	30%
4	50%
8	70-80%
10	90%

Jeśli to konieczne, po 12 godzinach można podać kolejną tabletkę Diclac 75 Duo.
Ilość wchłoniętego leku wykazuje liniową zależność od dawki.
Ponieważ około połowy diklofenaku jest metabolizowane w ciągu jego pierwszego przejścia przez wątrobę (efekt "pierwszego przejścia"), pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po podaniu doustnym lub doodbytniczym stanowi w przybliżeniu połowę wartości AUC po pozajelitowym podaniu równoważnej dawki.

Podczas ponownego podania produktu leczniczego farmakokinetyka nie zmienia się. Nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego w organizmie, jeśli zachowane zostaną zalecane przerwy w dawkowaniu.

Dystrybucja
Diklofenak wiąże się z białkami osocza w 99,7%, głównie z albuminami (99,4%). Objętość dystrybucji wynosi od 0,12 do 0,17 l/kg.

Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie osiąga maksymalne stężenie po 2 do 4 godzinach od uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu. Stężenie to jest większe niż w osoczu nawet przez 12 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi od 3 do 6 godzin. Diklofenak i jego metabolity przenikają przez łożysko, a śladowe ilości diklofenaku były wykrywane w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm
Metabolizm diklofenaku obejmuje częściowo glukuronidację niezmienionej cząsteczki, jednak głównym szlakiem metabolicznym jest pojedyncza i wielokrotna hydroksylacja i metoksylacja z wytworzeniem kilku metabolitów fenolowych (3'-hydroksy-, 4'-hydroksy-, 5'-hydroksy-, 4',

5’-dihydroksy-, 3’-hydroksy-4’-metoksy-diklofenak), z których większość jest przekształcana do związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Dwa spośród metabolitów fenolowych wykazują aktywność biologiczną, ale mniejszą niż diklofenak.

Wydalanie
Całkowity klirens ogólnoustrojowy diklofenaku wynosi 263 ± 56 ml/minutę (średnia ± SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa czynne, również charakteryzują się krótkim okresem półtrwania (1 do 3 godzin). Jeden metabolit (3’-hydroksy-4’-metoksydiklofenak) ma znacznie dłuższy okres półtrwania, ale jest on praktycznie nieaktywny. Około 60% podanej dawki wydalane jest w moczu w postaci metabolitów. Mniej niż 1% dawki wydala się w postaci niezmienionej, a pozostała część wydalana jest w postaci metabolitów poprzez żółć z kałem.

Dane dotyczące pacjentów
Nie obserwowano istotnych różnic we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu diklofenaku, zależnych od wieku pacjenta.
Badania kinetyki pojedynczej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą sugerować brak kumulacji substancji czynnej w postaci niezmienionej po zastosowaniu zalecanego schematu dawkowania. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/minutę, teoretyczne stężenia hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu w stanie stacjonarnym są około 4 razy większe niż u osób zdrowych. Jednak metabolity te są ostatecznie wydalane z żółcią.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak danych pochodzących ze standardowych badań nieklinicznych na zwierzętach, dotyczących wpływu diklofenaku na działanie teratogenne u myszy, szczurów lub królików.

Diklofenak nie wpływa na rozród szczurów. Poza minimalnym wpływem na płód w dawce toksycznej dla matki, rozwój przed-, około- i poporodowy potomstwa nie został zaburzony.

Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym diklofenaku) hamuje owulację u królików oraz implantację i tworzenie się łożyska u szczurów, a także prowadzi do przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u szczurów. Podanie diklofenaku w dawce toksycznej dla matki wiązało się z dystocją, wydłużeniem ciąży, zmniejszoną przeżywalnością płodów i wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu u szczurów. Niewielki wpływ diklofenaku na parametry reprodukcji i porodu, jak również zwężenie przewodu tętniczego w macicy, są farmakologicznymi konsekwencjami tej klasy inhibitorów syntezy prostaglandyn (patrz punkty 4.3 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa o niemodyfikowanym uwalnianiu:
Laktoza jednowodna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia kukurydziana
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Warstwa o przedłużonym uwalnianiu:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PP lub Aluminium/PVC w tekturowym pudełku, zawierające 10 lub 20 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9577

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 września 2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 sierpnia 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO