

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diclac, 25 mg/ml (75 mg/3 ml), roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 25 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*).
1 ampułka (3 ml) roztworu do wstrzykiwań zawiera 75 mg diklofenaku sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylový (120 mg/3 ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie domięśniowe

Leczenie:

- Zaostrzeń zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego.
- Ostrego napadu dny.
- Kolki nerkowej i wątrobowej.
- Bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękami.
- Ciężkich napadów migreny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Ogólna grupa docelowa

Produkt leczniczy Diclac, roztwór do wstrzykiwań, nie powinien być podawany dłużej niż 2 dni. W razie potrzeby leczenie może być kontynuowane tabletkami lub czopkami.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diclac, roztwór do wstrzykiwań u dzieci i młodzieży

ze względu na dawkę.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest wymagana zmiana dawkowania początkowego u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Rozpoznana choroba układu krążenia lub istotne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Leczenie produktem leczniczym Diclac 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 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

Produkt leczniczy Diclac jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie można sformułować odpowiednich zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Diclac pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Diclac jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można sformułować odpowiednich zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Diclac pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Wstrzyknięcie domięśniowe

W celu uniknięcia uszkodzenia nerwu lub innych tkanek w miejscu wstrzyknięcia, należy przestrzegać zaleceń dotyczących wstrzykiwania.

Produkt leczniczy stosuje się zazwyczaj w dawce 75 mg - jedna ampulka na dobę, w głębokim wstrzyknięciu w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

Wyjątkowo, w ciężkich przypadkach (np.: napad bólu kolkowego), dawka dobową może zostać zwiększona do dwóch wstrzyknięć po 75 mg, w odstępie kilku godzin (po jednym wstrzyknięciu w każdy pośladek). Można również podać jedną ampulkę 75 mg w skojarzeniu z inną formą produktu leczniczego Diclac (tabletki, czopki), nie stosując większej dawki niż 150 mg na dobę.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego w napadach migreny ogranicza się do podawania 1 ampulki zawierającej 75 mg soli sodowej diklofenaku, najszybciej jak to możliwe, jako dawki wstępnej, a następnie jeżeli to konieczne, tego samego dnia, podawania czopków w dawce do 100 mg. Całkowita dawka podana pierwszego dnia nie powinna przekraczać 175 mg.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na diklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna 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 (wystąpienie dwóch lub

- więcej odrębnych przypadków 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 u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego nieżytu nosa (patrz punkt 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).

Nie wolno podawać roztworu do wstrzykiwań Diclac wcześniakom ani noworodkom. Alkohol benzylowy może powodować wystąpienie reakcji toksycznych i reakcji rzekomoanafilaktycznych u niemowląt oraz u dzieci w wieku do 3 roku życia.

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. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diclac w przypadku, gdy u pacjenta pojawi się krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.

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 należy szczególnie ostrożnie zalecać tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest większe w przypadku zwiększania dawek NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała z krwotokami lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U osób w podeszłym wieku, zwiększona jest częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia i perforacji, które mogą być śmiertelne.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego 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 rozpocząć 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 (aspiryna) 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 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

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

Wpływ na czynność wątroby

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

Tak jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Diclac należy regularnie kontrolować czynności wątroby.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diclac, jeśli utrzymują się nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub ulegają pogorszeniu oraz 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 nie poprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diclac u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może wywołać atak 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 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). W takich przypadkach, podczas stosowania produktu leczniczego Diclac, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Diclac zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie.

Wpływ na skórę

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji występuje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Stosowanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów takich jak wysypka skórna, uszkodzenie błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

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 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 okres czasu może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar).

Leczenie produktem leczniczym Diclac 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 lub istotnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej powinni być leczeni produktem leczniczym Diclac wyłącznie po dokonaniu wnikliwej oceny i tylko dawkami ≤ 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 i dlatego należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku przez możliwie najkrótszy czas. Należy okresowo oceniać zapotrzebowanie pacjenta na leczenie objawowe oraz jego odpowiedź na lek.

Diklofenak należy 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.

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

W trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Diclac, podobnie jak w przypadku stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), zaleca się kontrolowanie wskaźników hematologicznych.

Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), produkt leczniczy Diclac 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 nieżytu nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (niecieralicyklu lub innych leków przeciwzapalnych), 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 z alergią na inne substancje, np. z odczynami skórными, świądem lub pokrzywką oraz u pacjentów z astmą oskrzelową, przyjmujących diklofenak, w postaci roztworu do wstrzykiwań, ze względu na możliwość zaostrzenia się objawów choroby.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku. W przypadku 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 z ogólnie działającymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na potencjalne nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Maskowanie objawów zakażenia

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

leczniczego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Alkohol benzylowy: 1 ampułka (3 ml) zawiera 120 mg alkoholu benzylowego.

Produktu leczniczego nie podawać wcześniakom ani noworodkom.

Alkohol benzylowy może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci do 3 lat.

Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących wykonywania wstrzyknięć domięśniowych, aby uniknąć zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, mogących doprowadzić do osłabienia mięśni, porażenia mięśni, niedoczulicy i martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zaobserwowane interakcje

Silne inhibitory CYP2C9

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

Lit

Diklofenak podawany jednocześnie z lekami zawierającymi lit może zwiększać jego stężenie w osoczu. 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

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ jednoczesne stosowanie diklofenaku z lekami moczopędnymi lub lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze krwi (np. leki blokujące receptory beta-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 wystąpienia działania nefrotoksycznego, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek, po rozpoczęciu oraz podczas leczenia skojarzonego, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. U pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Diklofenak, jak i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, 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 nieotrzymujących cyklosporyny.

Leki określane jako wywołujące hiperkaliemię

Jednoczesne stosowanie leków oszczędzających potas, cyklosporyny, takrolimusu lub trimetoprymu może być związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy, w związku z tym 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kortykosteroidów może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe i leki antyagregacyjne

Należy zachować ostrożność, ponieważ jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4). Chociaż badania kliniczne nie wskazują, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, to istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwotoku w przypadku skojarzonego stosowania diklofenaku i leków przeciwzakrzepowych. Dlatego też, zaleca się w tym przypadku, ścisłą kontrolę pacjentów.

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.

Fenytoina

Podczas stosowania fenytoiny razem z diklofenakiem, należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu, ze względu na spodziewany wzrost ekspozycji na fenytoinę.

Metotreksat

Diklofenak może hamować klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając przez to stężenie metotreksatu we krwi. Zaleca się ostrożność podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, 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 działania toksycznego tej substancji.

Kolestypol i kolestyramina

Związki te mogą spowodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. W związku z tym, zalecane jest stosowanie diklofenaku przynajmniej jedną godzinę przed lub od 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestypolu/kolestyraminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują zwiększone ryzyko wystąpienia poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn 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 występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy. Nie należy stosować diklofenaku w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, o ile nie jest to konieczne. W przypadku stosowania diklofenaku u kobiet planujących zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy zastosować możliwie jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy okres leczenia.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- stosowane w trzecim trymestrze ciąży mogą narażać płód na:
 - szkodliwy wpływ na układ oddechowy i układ krążenia (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem;
- stosowane w końcowym etapie ciąży mogą narażać matkę i noworodka na:
 - wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
 - zahamowanie kurczliwości macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

W związku z tym stosowanie diklofenaku w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

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

Stosowanie diklofenaku może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu leczniczego Diclac.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Diclac nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Ponadto, odpowiednia kategoria częstotliwości dla każdego działania niepożądanego podana jest na podstawie następującego schematu: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Przedstawione poniżej działania niepożądane obejmują działania niepożądane odnotowane w przypadku produktu leczniczego Diclac w postaci roztworu do wstrzykiwań, jak również obserwowane podczas stosowania innych postaci diklofenaku, stosowanych krótko- lub długotrwale.

Tabela 1 – Działania niepożądane diklofenaku

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko:	Ropień w miejscu wstrzyknięcia
Nieznana:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie tętnicze i wstrząs)
Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko:	Dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy, zawroty głowy
Rzadko:	Senność
Bardzo rzadko:	Parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie mięśni, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu
Zaburzenia oka	
Bardzo rzadko:	Zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy
Bardzo rzadko:	Szumy uszne, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często*:	Zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej,
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko:	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Astma (włącznie z dusznością)
Bardzo rzadko:	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcie, zmniejszony apetyt
Rzadko:	Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawa biegunka, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (ewentualnie z krwawieniem lub perforacją)
Bardzo rzadko:	Zapalenie okrężnicy (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna), zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, schorzenia przełyku, błoniaste zwężenie jelita, zapalenie trzustki
Nieznana:	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Rzadko:	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby
Bardzo rzadko:	Piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka
Rzadko:	Pokrzywka
Bardzo rzadko:	Pęcherzowe zapalenie skóry, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, łysienie, nadwrażliwość na światło, plamica, plamica Schönleina-Henocha, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Bardzo rzadko:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Podrażnienie, ból i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
Rzadko:	Obrzęk, martwica w miejscu wstrzyknięcia.

* Częstość określono na podstawie długotrwałego leczenia dużą dawką (150 mg/dobę).

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakrzepica tętnic

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie długotrwałe w dużych dawkach (150 mg/dobę) 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:

Departament 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak charakterystycznego obrazu klinicznego wynikającego z przedawkowania diklofenaku.

Przedawkowanie może wywołać takie objawy jak wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunkę, 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 czynność ważnych dla życia narządów oraz 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym diklofenaku, ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego; kod ATC: M 01 AB 05

Mechanizm działania

Dicloac zawiera diklofenak sodowy, który 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 nie hamuje biosyntezy proteoglikanów w chrząstce w zakresie stężeń odpowiadających wartościom osiąganym w organizmie ludzkim.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie terapeutyczne diklofenaku w chorobach reumatycznych wynika z jego właściwości przeciwzapalnych i przeciwbólowych, które warunkują wyraźne złagodzenie objawów klinicznych i subiektywnych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej.

Dane z badań klinicznych wykazały również, że diklofenak wywiera wyraźne działanie przeciwbólowe w umiarkowanych i ciężkich stanach bólowych pochodzenia niereumatycznego. Działanie to pojawia się w przeciągu 15 do 30 minut.

Diklofenak działa również skutecznie w napadach migreny.

W pourazowych lub pooperacyjnych stanach zapalnych, diklofenak szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy jak i ból podczas ruchu oraz zmniejsza obrzęk powstały w wyniku stanu zapalnego i obrzęk powstały w wyniku zranienia.

W celu zmniejszenia bólu pooperacyjnego, podany jednocześnie z opioidami pozwala znacząco zmniejszyć ich dawkę.

Diklofenak, roztwór do wstrzykiwań, szczególnie stosowany w początkowym okresie leczenia stanów zapalnych i choroby zwyrodnieniowej stawów a także stanów bólowych, pochodzenia niereumatycznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu 75 mg diklofenaku, we wstrzyknięciu domięśniowym, produkt leczniczy wchłania się natychmiast i po około 20 minutach zostaje osiągnięte średnie stężenie maksymalne około 2,5 mikrograma/ml (8 mikromoli/l).

Po podaniu 75 mg diklofenaku w infuzji dożylniej w ciągu około 2 godzin, średnie stężenie maksymalne wynosi ok. 1,9 mikrograma/ml (5,9 mikromola/l). Skrócenie okresu infuzji prowadzi do uzyskania większych, maksymalnych stężeń w osoczu. Natomiast podczas dłuższej trwającej infuzji, po 3 do 4 godzinach, stężenie w osoczu osiąga plateau proporcjonalne do szybkości infuzji. Stężenie w osoczu ulega szybko zmniejszeniu po osiągnięciu stężenia maksymalnego, w przeciwieństwie do sytuacji, która ma miejsce w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego, czy podania w postaci powlekanych tabletek dojelitowych lub czopków.

Pole pod krzywą stężenia (AUC) po podaniu domięśniowym lub dożylnym jest około dwa razy większe niż po podaniu doustnym lub doodbytniczym identycznej dawki, ponieważ po podaniu doustnym lub doodbytniczym około połowa substancji czynnej jest szybko metabolizowana w wątrobie (efekt "pierwszego przejścia").

Podczas ponownego podania produktu leczniczego, jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną. Jeżeli zalecane przerwy w sposobie dawkowania są zachowane, nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego w organizmie.

Dystrybucja

Diklofenak łączy się z białkami osocza w 99,7%, głównie z albuminami (99,4%).

Objętość dystrybucji ocenia się na 0,12 l/kg do 0,17 l/kg.

Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie maksymalne stężenie występuje po 2 do 4 godzin od

osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi 3 do 6 godzin. Po dwóch godzinach od osiągnięcia wartości maksymalnych w osoczu, wartości stężenia substancji czynnej w płynie maziowym, są większe niż w osoczu i pozostają większe aż przez 12 godzin.

Diklofenak został wykryty w niewielkim stężeniu (100 ng/ml) w mleku matki u jednej matki karmiącej. Szacunkowa ilość spożyta przez niemowlę przyjmujące mleko matki jest równoważna 0,03 mg /kg/dawkę dobową.

Metabolizm

Biotransformacja diklofenaku obejmuje częściowo glukuronizację niezmienionej cząsteczki, lecz diklofenak ulega przede wszystkim pojedynczej lub wielokrotnej hydroksylacji i metoksyacji, w wyniku czego powstaje kilka pochodnych fenolowych (3'-hydroksy-, 4'-hydroksy-, 5-hydroksy-, 4',5-dwuhydroksy- i 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak), z których większość ulega przekształceniu do połączeń glukuronidowych. Dwie spośród pochodnych fenolowych wykazują aktywność biologiczną, chociaż w znacznie mniejszym zakresie niż diklofenak.

Eliminacja

Całkowity, ogólnoustrojowy klirens osoczowy diklofenaku wynosi 263 ± 56 ml/min (średnia \pm SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa aktywne, mają również krótki okres półtrwania 1 do 3 godzin. Jeden metabolit, 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak, ma znacznie dłuższy okres półtrwania, ale jest on praktycznie nieaktywny. Około 60% podanej dawki ulega wydalaniu w moczu w postaci sprzężonych z glukuronidami niezmienionych cząsteczek i metabolitów, z których większość również ulega przekształceniu do glukuronidów. Mniej niż 1% produktu leczniczego ulega wydalaniu w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki ulega eliminacji w postaci metabolitów z żółcią z kałem.

Linijowość lub nielinijowość

Ilość wchłoniętego produktu leczniczego jest liniowo zależna od wielkości dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych, zależnych od wieku różnic we wchłanianiu, metabolizmie, czy wydalaniu produktu leczniczego. Jednakże u kilku pacjentów w podeszłym wieku 15 minutowa infuzja dożylna powodowała wyższe o 50% stężenie w osoczu krwi, niż należałoby tego oczekiwać na podstawie wyników uzyskanych u młodych, zdrowych osób.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, badania dotyczące kinetyki pojedynczej dawki, z zastosowaniem typowego schematu dawkowania, nie wskazują na występowanie kumulacji niezmienionej substancji czynnej. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 10 ml/min, stężenia hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu krwi obliczone w stanie równowagi dynamicznej, są około 4 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Metabolity są jednak 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 rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak danych dotyczących wpływu diklofenaku na działanie teratogenne u myszy, szczurów, lub królików, pochodzących ze standardowych badań przedklinicznych na zwierzętach.

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, oraz prowadzi do przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u szczurów w ciąży. 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 punkt 4.3 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

N-acetylocysteina
Alkohol benzylowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek
Glikol propylenowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają 5 lub 10 ampulek po 3 ml.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7530

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.06.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**