

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MAJAMIL prolongatum, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Pomarańczowe, okrągłe, dwuwypukłe z lekko chropowatą powierzchnią tabletki.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1 Wskazania do stosowania**

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

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

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

**Dorośli**

100 mg (1 tabletki) na dobę.

**Dzieci**

Produkt jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na diklofenak sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), przebiegająca z objawami takimi jak: astma, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka.

Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje.

Perforacja i krwawienie z przewodu pokarmowego związane z terapią lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby, nerek lub serca (patrz punkt 4.4).

Ostatni trymestr ciąży.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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).

Należy unikać stosowania produktu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym także selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia produktami z grupy NLPZ, w szczególności związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub perforacją (mogące prowadzić nawet do zgonu).

##### *Wpływ na przewód pokarmowy*

Pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna) powinni być monitorowani ze względu na możliwość zaostrzenia choroby oraz wystąpienia zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienia (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których stwierdzono działanie toksyczne spowodowane produktami z grupy NLPZ (szczególnie pacjenci w podeszłym wieku) powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem krwawienia z przewodu pokarmowego) zwłaszcza w trakcie początkowego etapu leczenia. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie leki mogące zwiększyć ryzyko owrzodzenia lub krwawienia (takie jak doustne kortykosteroidy), leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, bądź leki hamujące działanie płytek (takie jak kwas acetylosalicylowy).

Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, istnieją doniesienia o występowaniu krwawień z przewodu pokarmowego które mogą zakończyć się śmiercią, (często objawiające się krwawymi wymiotami i smółkowatymi stolcami), owrzodzeń i (lub) perforacji przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach zakończonych zgonem). Tego typu działania niepożądane mogą wystąpić w każdym momencie leczenia diklofenakiem, niezależnie od objawów ostrzegawczych lub ciężkich zaburzeń przewodu pokarmowego w wywiadzie. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia należy produkt odstawić.

U pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie (w szczególności z komplikacjami w postaci krwotoku lub perforacji), podobnie jak u pacjentów w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku. W przypadku takich pacjentów, jak również pacjentów wymagających równoczesnego przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego, bądź innych leków zwiększających ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki leku. Należy również rozważyć zastosowanie terapii łączonej z użyciem produktów działających

ochronnie w stosunku do błony śluzowej żołądka (np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być ściśle monitorowani.

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi mogą występować ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (takie jak reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne), nawet wtedy gdy produkt nie był wcześniej stosowany (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne diklofenak może maskować objawy istniejącej choroby zakaźnej.

#### *Wpływ na czynność nerek*

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, serca i wątroby oraz pacjentów w podeszłym wieku należy ściśle monitorować, ze względu na to, że NLPZ mogą pogarszać czynność nerek. U tych pacjentów należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

W związku z wpływem prostaglandyn na przepływ krwi przez nerki, szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zaburzeniami czynności serca i nerek, na pacjentów przyjmujących leki moczopędne oraz pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np. w fazie około- lub pooperacyjnej po większych operacjach chirurgicznych. W takich przypadkach, w czasie stosowania produktu zaleca się monitorowanie czynności nerek. Odstawienie leku zwykle powoduje powrót do stanu sprzed podania produktu.

#### *Wpływ na czynność wątroby*

Należy przerwać stosowanie produktu jeśli nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby utrzymują się lub ulegają pogorszeniu oraz gdy wystąpią kliniczne oznaki albo objawy wskazujące na chorobę wątroby, czy też wystąpią inne objawy (np. eozynofilia, wysypka itp.). Zapalenie wątroby może wystąpić nie poprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność stosując diklofenak u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może on wywołać nasilenie objawów choroby.

#### *Wpływ na wskaźniki hematologiczne*

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

Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), produkt leczniczy może, przemijająco hamować agregację płytek krwi. Pacjenci z zaburzeniami hemostazy powinni być dokładnie kontrolowani.

#### *Leczenie długotrwałe*

U wszystkich pacjentów, którzy przyjmują długotrwałe niesteroidowe leki przeciwzapalne należy monitorować czynność nerek, czynność wątroby (poprzez ocenę aktywności enzymów wątrobowych) oraz liczbę krwinek. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *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 nieżytku nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (astma wywołana podaniem 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.

#### *Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe*

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 niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwanie w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania diklofenaku.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni diklofenakiem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

#### *Wpływ na skórę*

Podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym diklofenakiem, mogą występować ciężkie reakcje skórne (niekiedy zakończone zgonem) obejmujące złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczo-rozplywną naskórka (patrz punkt 4.8). Pacjenci są narażeni w największym stopniu na wystąpienie takich reakcji w trakcie początkowego etapu leczenia - w większości przypadków podczas pierwszego miesiąca leczenia. Stosowanie diklofenaku należy zaprzestać w przypadku zauważenia wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek symptomów nadwrażliwości na lek oraz uważnie obserwować pacjenta.

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 płodność*

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

Tabletki o przedłużonym działaniu MAJAMIL prolongatum, 100 mg zawierają żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### *Lit i digoksyna*

Diklofenak może zwiększać stężenie litu i digoksyny w osoczu.

#### *Leki przeciwzakrzepowe*

Chociaż w badaniach klinicznych nie obserwowano, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, to istnieją pojedyncze doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwotoku podczas skojarzonego stosowania diklofenaku i leków przeciwzakrzepowych. Niemniej nie jest wymagana zmiana dawkowania leku przeciwzakrzepowego, jednak pacjentów tych należy ściśle monitorować. Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, diklofenak stosowany w wysokich dawkach może odwracalnie hamować agregację płytek krwi.

#### *Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny:*

Jednoczesne stosowanie NLPZ 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 skuteczność. W pojedynczych przypadkach obserwowano jednak, że w trakcie stosowania diklofenaku występowały reakcje zarówno w postaci hipoglikemii jak i hiperglikemii, powodując konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

#### *Metotreksat*

Odnotowano przypadki ciężkiej toksyczności podczas stosowania metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w przebiegu 24 godzin. Ta interakcja wynika pośrednio z kumulacji metotreksatu spowodowanej upośledzonym wydalaniem przez nerki w obecności NLPZ.

#### *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 kiedykolwiek wcześniej nie występowały, jak i u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie. Z tego powodu należy zachować ostrożność przepisując chinolony pacjentom stosującym niesteroidowe leki przeciwzapalne.

#### *Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2 oraz kortykosteroidy*

Jednoczesne podawanie diklofenaku i kwasu acetylosalicylowego lub kortykosteroidów może zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia. Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### *Leki hamujące czynność płytek krwi i wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny*

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### *Leki moczopędne*

Podobnie jak inne NLPZ, diklofenak może zmniejszać skuteczność leków moczopędnych. Ponadto skojarzone leczenie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może się wiązać ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy krwi i dlatego należy je regularnie kontrolować.

#### *Glikozydy nasercowe*

Jednoczesne stosowanie glikozydów nasercowych i NLPZ może powodować zaostrzenie niewydolności serca, zmniejszyć współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) i zwiększyć stężenie glikozydów w osoczu.

#### *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.

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

Jednoczesne stosowanie NLPZ i leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE, leki moczopędne) może powodować zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego z powodu hamowania syntezy prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub w podeszłym wieku) jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, aż do ostrej niewydolności nerek (zwykle odwracalnej). Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania leczenia skojarzonego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów tych należy odpowiednio nawadniać oraz ściśle monitorować czynność nerek na początku leczenia oraz okresowo w trakcie trwania kuracji.

#### *Cyklosporyna i takrolimus*

Odnotowano przypadki działania nefrotoksycznego podczas skojarzonego stosowania cyklosporyny i NLPZ, w tym diklofenaku. 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.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

##### ***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 wczesnych tygodniach ciąży.

Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do wartości prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek leku a także wraz z wydłużaniem okresu terapii.

U zwierząt dawka śmiertelna dla płodu była większa niż dawki stosowane klinicznie. U zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Należy unikać stosowania diklofenaku u kobiet podczas pierwszych dwóch trymestrów ciąży.

W końcowych trzech miesiącach ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać u płodu uszkadzając na:

- układ krążenia (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla),
- nerki (co może prowadzić do rozwoju niewydolności nerek z małowodziem).

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane kobietom w trzecim trymestrze ciąży mogą:

- powodować wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matek jak i u noworodków oraz działanie antyagregacyjne, nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek leku,
- hamować kurczliwość macicy. Taki wpływ na macicę związany był ze zwiększoną częstością występowania dystocji i opóźnionego porodu u zwierząt.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży.

##### ***Laktacja***

Tak jak inne NLPZ diklofenak przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Z tego względu produkt leczniczy nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy, senność, zmęczenie lub zaburzenia widzenia powinni zaprzestać kierowania pojazdami lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

*Często:* bóle nadbrzusza, nudności, wymioty, biegunka, kurczowe bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia, utrata apetytu.

*Rzadko:* zapalenie żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego (krwawe wymioty, smołowate stolce, krwawe biegunki), owrzodzenie żołądka lub jelit z krwawieniem lub bez krwawienia czy perforacji (mogą mieć czasami ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku) (patrz punkt 4.4).

*Bardzo rzadko:* aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zmiany w obrębie błony śluzowej przełyku, zaburzenia dolnego odcinka jelita grubego (np. niespecyficzne krwotoczne zapalenie okrężnicy i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Cohna, uszkodzenie okrężnicy, zwężenie jelit), zapalenie trzustki, zaparcia.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Często:* bóle i zawroty głowy.

*Rzadko:* senność, uczucie nadmiernego zmęczenia.

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czucia, parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, , lęk, omamy, , niepokój, , drżenia, zaburzenia psychotyczne, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zwłaszcza u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, np. z liszajem rumieniowatym układowym oraz z chorobami tkanki łącznej), z objawami takimi jak gorączka, sztywność karku, ból głowy, nudności i wymioty, udar naczyniowy mózgu.

### **Zaburzenia psychiczne**

*Bardzo rzadko:* dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne

### **Zaburzenia oka**

*Bardzo rzadko:* zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie).

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

*Często:* zawroty głowy

*Bardzo rzadko:* zaburzenie słuchu, szumy uszne.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Często:* wysypka i wykwity skórne.

*Rzadko:* pokrzywka.

*Bardzo rzadko:* pęcherzowe wykwity skórne, wyprysk, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, zespół Lyella (ostra toksyczna martwica naskórka), erytrodermia (złuszczające zapalenie skóry), utrata włosów, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, w tym choroba Schönleina-Henocha, świąd.

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Rzadko:* obrzęki

*Bardzo rzadko:* ostra niewydolność nerek, zmiany w moczu (np. krwimocz, białkomocz), śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Często:* zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT).

*Rzadko:* zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby (niekiedy piorunujące) z żółtaczką lub bez żółtaczki.

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo rzadko:* trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, anemia hemolityczna, anemia plastyczna.

### **Zaburzenia naczyniowe**

*Bardzo rzadko:* zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze.

### ***Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia***

Rzadko: astma (w tym duszność)

Bardzo rzadko: zapalenie płuc

### ***Zaburzenia serca***

*Bardzo rzadko:* kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

*Rzadko:* obrzęk

*Bardzo rzadko:* impotencja, zaburzenia smaku.

### ***Zaburzenia układu immunologicznego:***

*Rzadko:* nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym hipotensja i wstrząs)

*Bardzo rzadko:* obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

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

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy występujące po ostrym przedawkowaniu NLPZ ograniczają się na ogół do bólu głowy, nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, krwawienia z przewodu pokarmowego, rzadko biegunki, dezorientacji, pobudzenia, śpiączki, senności, szumu w uszach, zmęczenia, niekiedy drgawek. W rzadkich przypadkach ciężkiego zatrucia może dojść do ostrej niewydolności nerek i zaburzeń czynności wątroby.

### ***Leczenie przedawkowania***

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku zatrucia diklofenakiem. Leczenie zatrucia jest objawowe i podtrzymujące.

W przeciągu pierwszej godziny od zatrucia należy podjąć następujące postępowanie:

- Niezwłocznie opróżnić żołądek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka (u przytomnych pacjentów).
- Następnie podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania diklofenaku.

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;  
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 osiągane 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 leku.

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 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:**

Biotransformacja 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/min (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 1-3 godziny.

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

### **Dane dotyczące 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 nie zmienionej substancji czynnej. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 10 ml/min, stężenie hydroksypochodnych 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 objawów teratogenności, chociaż podawane dawki były toksyczne zarówno dla samic (przedłużona ciąża, ciężki poród), jak i dla płodów (mała waga, 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./dobę (zalecana dawka maksymalna dla ludzi) przez 2 lata, nie zaobserwowano znamiennego wzrostu częstości występowania nowotworów. W badaniu tym zaobserwowano nieznaczne i nieznamienne statystycznie zwiększenie częstości występowania powszechnej u szczurów łagodnej postaci gruczolako-włókniaka gruczołu piersiowego.

W badaniach na myszach otrzymujących diklofenak w dawkach 0,3 mg/kg mc./dobę (samce) i 1 mg/kg mc./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 przy przechowywaniu**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/ Aluminium (2 blistry po 10 sztuk). Blistry wraz z ulotką umieszczone są w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr R/0336

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

10.09.1990 r. / 09.03.1999 r. / 29.04.2004 r. / 29.04.2005 r.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15 2008-08-05