

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dicloberl 100 mg, 100 mg, czopki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: diklofenak sodowy (*Diclofenacum natricum*).
Jeden czopek zawiera 100 mg diklofenaku sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czopek

Czopki w kolorze kości słoniowej w kształcie torpedy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe bólu i stanu zapalnego w:

- ostrym zapaleniu stawów (w tym atakach dny moczanowej);
- przewlekłym zapaleniu stawów, szczególnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów (przewlekłe zapalenie wielostawowe);
- zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa) i innych reumatycznych stanach zapalnych kręgosłupa;
- zaostrzeniach w chorobie zwyrodnieniowej stawów i w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa;
- zapalnych chorobach reumatycznych tkanek miękkich;
- pourazowych stanach zapalnych i obrzękach.

Dicloberl 100 mg jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Diklofenak jest dawkowany w zależności od ciężkości choroby. Diklofenak w postaci czopków umożliwia zastosowanie alternatywnej drogi podania u pacjentów, u których nie można zastosować podania doustnego. Zalecana dawka dobową dla dorosłych wynosi od 50 mg do 150 mg diklofenaku sodowego.

Dorośli otrzymują 1 czopek produktu Dicloberl 100 mg na dobę (co odpowiada 100 mg diklofenaku sodowego).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania. Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych, pacjentów w podeszłym wieku należy monitorować szczególnie wnikliwie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

Nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Dicloberl 100 mg nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz także punkt 4.3.

Sposób podawania

Czopki Dicloberl 100 mg należy wprowadzić głęboko do odbytu, jeśli to możliwe po wypróżnieniu.

O czasie trwania leczenia decyduje lekarz prowadzący.

W zaburzeniach reumatycznych może być konieczne długotrwałe stosowanie produktu Dicloberl 100 mg.

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

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w wywiadzie skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego;
- zaburzenia krwiotworzenia niewiadomego pochodzenia;
- czynne owrzodzenie żołądka lub jelit, krwawienie lub perforacja;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa lub krwotok (dwa lub więcej oddzielne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie;
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4);
- stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- zapalenie błony śluzowej odbytnicy lub odbytu;
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu zbyt dużej zawartości substancji czynnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko dotyczące przewodu pokarmowego i układu krążenia podane poniżej).

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Dicloberl 100 mg z innymi NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak danych potwierdzających większe korzyści ze stosowania skojarzonego i możliwość dodatkowych działań niepożądanych.

Osoby w podeszłym wieku

Wskazane jest zachowanie ostrożności u osób w podeszłym wieku ze względu na choroby współistniejące.

W przypadku osób osłabionych w podeszłym wieku lub u osób z małą masą ciała w szczególności zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń oraz perforacji jest większa u osób w podeszłym wieku. Te reakcje przewodu pokarmowego zazwyczaj mają bardziej poważne konsekwencje u osób w podeszłym wieku i mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa i perforacja

Opisywano krwawienia z przewodu pokarmowego, chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacje, które mogą być śmiertelne, w przypadku stosowania wszystkich NLPZ, występujące w różnym czasie w trakcie leczenia, z i bez objawów ostrzegawczych i z lub bez występujących ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ, jest większe u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, w szczególności, jeżeli było powikłane krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich osób leczenie należy rozpocząć i kontynuować z zastosowaniem najmniejszej dostępnej dawki.

U takich pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć jednoczesne podawanie z lekami o działaniu ochronnym na błonę śluzową żołądka (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których występują działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, w szczególności osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nieprawidłowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), w szczególności na początku leczenia.

Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjenta stosującego Dicloberl 100 mg, produkt należy odstawić. Należy poinstruować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia ostrego bólu w górnej części brzucha, smółkatych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast udał się do lekarza.

NLPZ należy podawać ostrożnie i pod ścisłą kontrolą lekarską pacjentom z objawami wskazującymi na zaburzenia przewodu pokarmowego, z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, krwawieniami i perforacją, lub z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) w wywiadzie, gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby (patrz punkt 4.8).

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

Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) w terapii długoterminowej jest związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

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.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko, opisywano w związku ze stosowaniem NLPZ występowanie ciężkich reakcji skórnych niektórych ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia: w większości przypadków początek takiej reakcji występuje w trakcie pierwszego miesiąca leczenia. W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki skórnej, zmian na błonie śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości, należy odstawić produkt leczniczy Dicloberl 100 mg. Należy poinstruować pacjenta, aby w takich przypadkach natychmiast powiadomił lekarza i nie stosował produktu leczniczego Dicloberl 100 mg.

Wpływ na wątrobę

Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania diklofenaku u osób z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby. Podczas stosowania NLPZ, w tym diklofenaku, może nastąpić zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych. Jeżeli diklofenak ma być stosowany przez dłuższy czas lub wielokrotnie, zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrolowanie parametrów czynnościowych wątroby. Diklofenak należy natychmiast odstawić w przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności wątroby. Podczas stosowania diklofenaku może wystąpić zapalenie wątroby niepoprzedzone objawami prodromalnymi.

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

Wpływ na nerki

Ponieważ w związku z leczeniem NLPZ w tym diklofenakiem odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i obrzęki szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub produkty lecznicze znacząco wpływające na czynność nerek oraz pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np.: przed lub po dużych zabiegach chirurgicznych (patrz punkt 4.3).

W takich przypadkach, podczas stosowania diklofenaku, jako środek ostrożności, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia zwykle powoduje powrót do stanu sprzed leczenia.

Inne

Dicloberl 100 mg można stosować dopiero po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:

- w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu porfiry (np. ostrej porfirii przerywanej);
- u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak układowy toczeń rumieniowaty (SLE) i mieszana choroba tkanki łącznej (wydaje się, iż pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie niektórych działań niepożądanych np. jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – patrz punkt 4.8).

Staranne monitorowanie przez lekarza (gotowość do interwencji w nagłym przypadku) jest konieczne w szczególności:

- u pacjentów chorujących na astmę, z katarą sienną, polipami nosa lub przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, lub przewlekłymi infekcjami układu oddechowego (szczególnie gdy objawy są podobne do objawów alergicznego nieżytu nosa), ponieważ u takich pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Mogą one wystąpić w postaci napadów astmy (tak zwana astma aspirynowa), obrzęku naczynioruchowego (Quinckego) lub pokrzywki;
- u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na inne substancje, np. z reakcjami skórnymi, świądem lub pokrzywką, gdyż istnieje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości również po zastosowaniu produktu leczniczego Dicloberl 100 mg.

Rzadko mogą wystąpić ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny). Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego Dicloberl 100 mg należy przerwać stosowanie leku, a odpowiednie leczenie objawowe powinno być wdrożone przez fachowy personel.

Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

Diklofenak może okresowo hamować agregację płytek. Z tego powodu należy uważnie monitorować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

Podobnie jak inne NLPZ, ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne, diklofenak może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia. Bardzo rzadko opisywano zaostrzenie zapaleń wywołanych zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) w relacji czasowej z układowym zastosowaniem NLPZ. Istnieje możliwy związek tych zaburzeń z mechanizmem działania NLPZ. Jeśli objawy infekcji wystąpią lub ulegną nasileniu podczas stosowania produktu Dicloberl 100 mg, pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Należy sprawdzić, czy istnieje wskazanie do leczenia przeciwniektynowego/antybiotykoterapii.

Podczas długotrwałego podawania diklofenaku wymagane jest regularne monitorowanie wskaźników czynności wątroby, nerek i morfologii krwi.

Podczas długotrwałego podawania leków przeciwbólowych może wystąpić ból głowy, którego nie wolno leczyć zwiększając dawki tych leków.

Generalnie nawykowe stosowanie leków przeciwbólowych, szczególnie połączeń kilku czynnych substancji o działaniu przeciwbólowym, może powodować nieodwracalne uszkodzenie nerek, związane z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia spowodowana lekami przeciwbólowymi).

Podczas jednoczesnego przyjmowania alkoholu w czasie stosowania leków z grupy NLPZ mogą wystąpić działania niepożądane szczególnie te dotyczące przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

W celu uzyskania informacji dotyczących wpływu na płodność kobiet, patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki z grupy NLPZ, łącznie z pochodnymi kwasu salicylowego

Jednoczesne podawanie kilku leków z grupy NLPZ z powodu działania synergistycznego może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia. Z tego powodu jednoczesne stosowanie diklofenaku i innych leków z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Digoksyna, fenytoina i lit

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dicloberl 100 mg i digoksyny, fenytoiny lub litu może zwiększać stężenie tych leków w osoczu. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu w surowicy. Zalecane jest monitorowanie stężenia digoksyny lub fenytoiny w surowicy.

Leki moczopędne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków zmniejszających ciśnienie krwi (leków beta-adrenolitycznych, inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II). Dlatego też należy okresowo kontrolować ciśnienie tętnicze.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II z lekiem, który powoduje zahamowanie cyklooksygenazy może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, łącznie z ciężką niewydolnością nerek, zwykle odwracalną. W związku z tym podane powyżej leki należy podawać ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać i rozważyć kontrolę czynności nerek bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w dalszym jego toku.

W wyniku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dicloberl 100 mg oraz leków moczopędnych oszczędzających potas może wystąpić hiperkaliemia. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas równoczesnego stosowania tych leków.

Kortykosteroidy

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Metotreksat

Diklofenak może hamować klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając tym samym jego stężenie we krwi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Dicloberl 100 mg w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i może wystąpić zwiększenie toksyczności działania tej substancji.

Cyklosporyna

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (jak diklofenak) mogą zwiększyć działanie nefrotoksyczne 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 przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne

Należy zachować ostrożność, ponieważ jednoczesne stosowanie może nasilać działanie leków przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).

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

Probenecyd

Produkty lecznicze, które zawierają probenecyd mogą opóźniać wydalanie diklofenaku.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania kliniczne wykazały, że diklofenak może być podawany razem z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sylfonylomocznika) 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. Dlatego w przypadku jednoczesnego leczenia tymi lekami zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności.

Chinolony przeciwbakteryjne

Istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu drgawek po jednoczesnym zastosowaniu chinolonów i leków z grupy NLPZ.

Kolestypol i kolestyramina

Leki te mogą spowodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. Dlatego zaleca się podawanie diklofenaku co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po podaniu kolestypolu lub kolestyraminy.

Silne inhibitory CYP2C9

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

Tenofowir

Jednoczesne stosowanie tenofowiru z lekami z grupy NLPZ może powodować zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny, należy zatem monitorować czynność nerek w celu kontrolowania potencjalnego synergicznego zwiększenia parametrów.

Deferazyroks

Jednoczesne stosowanie deferazyroksu z lekami z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy. W przypadku jednoczesnego stosowania deferazyroksu z lekami z grupy NLPZ wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

Mifepryston

Ze względu na teoretyczne ryzyko, że inhibitory syntezy prostaglandyn mogą zmienić skuteczność mifeprystonu nie należy stosować NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu. Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne stosowanie NLPZ w dniu podania prostaglandyn nie ma negatywnego wpływu na działanie mifeprystonu lub prostaglandyn na dojrzewanie szyjki macicy i kurczliwość macicy oraz nie zmniejsza skuteczności klinicznej farmakologicznego przerwania ciąży.

Pemetreksed

Jednoczesne przyjmowanie pemetreksedu i NLPZ może zmniejszać eliminację pemetreksedu, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania dużych dawek NLPZ. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) należy unikać jednoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ na 2 dni przed i 2 dni po podaniu pemetreksedu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie hamujące syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu lub płodu. Dane z badań farmakoepidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz zaburzeń budowy serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko powstania zaburzeń budowy serca zwiększa się od wartości mniejszej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu się jaja płodowego oraz śmiertelność embrionu lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie diklofenaku może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których 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 tętniczego 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 (patrz powyżej);

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania 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 do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Aby uniknąć działań niepożądanych u niemowlęcia, nie należy stosować diklofenaku w okresie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie produktu leczniczego Dicloberl 100 mg może niekorzystnie wpływać na płodność 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 Dicloberl 100 mg.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ w czasie stosowania dużych dawek produktu leczniczego Dicloberl 100 mg mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie i zawroty głowy, w pojedynczych przypadkach zdolność do reagowania, zdolność do kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona. Odnosi się to zwłaszcza do sytuacji, kiedy produkt leczniczy jest przyjmowany w połączeniu z alkoholem. Pacjenci, u których występują takie objawy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbędnie często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Występowanie następujących działań niepożądanych produktu leczniczego zależy przede wszystkim od zastosowanej dawki i różni się osobniczo. Następujące działania niepożądane obejmują działania zgłaszane podczas krótkotrwałego lub długotrwałego stosowania.

Często obserwowano działania niepożądane o charakterze zaburzeń żołądkowo- jelitowych, np. nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, niestrawność, ból brzucha (patrz punkt 4.4). Mogą występować również smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzody żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami prowadzące do zgonu, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Szczególnie ryzyko występowania krwawienia z przewodu pokarmowego zależy od wielkości zastosowanej dawki i czasu trwania leczenia.

Po podaniu produktu leczniczego zgłaszano występowanie zaparć, zapaleń błony śluzowej żołądka, wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, zaostrenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna. Opisywano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca związanych z leczeniem NLPZ.

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).

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Bardzo rzadko:	zaostrenie zapaleń wywołanych zakażeniem, objawy jałowego zapalenia opon mózgowych tj. sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub zaburzenia przytomności
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Bardzo rzadko:	zaburzenia krwiotworzenia (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza), niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Często:	reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka i świąd
Niezbyt często:	pokrzywka
Rzadko:	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym zwężenie dróg oddechowych, niewydolność oddechowa, przyspieszone bicie serca, niedociśnienie tętnicze i wstrząs)
Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy), alergiczne zapalenie naczyń i zapalenie płuc
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Bardzo rzadko:	zaburzenia psychiatryczne, depresja, niepokój, bezsenność, koszmary senne
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Często:	zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, zawroty głowy, uczucie oszołomienia, zamroczenia (pustki w głowie), pobudzenie, drażliwość lub senność
Bardzo rzadko:	zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci, dezorientacja, drgawki, drżenie, udar mózgu
<u>Zaburzenia oka</u>	
Bardzo rzadko:	zaburzenia widzenia (niewyraźne i podwójne widzenie)

<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
Często:	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Bardzo rzadko:	szumy uszne, zaburzenia słuchu
<u>Zaburzenia serca</u>	
Bardzo rzadko:	kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał serca
Częstość nieznana:	zespół Kounisa
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Bardzo rzadko:	nadciśnienie tętnicze
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Rzadko:	astma (w tym duszność)
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Często:	dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka, jak również niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która w wyjątkowych przypadkach może powodować niedokrwistość, niestrawność, wzdęcia, ból brzucha, anoreksja, jak również choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy (z ryzykiem wystąpienia krwawienia lub perforacji). Wydalanie śluzu z krwią lub bolesna defekacja mogą powszechnie występować po stosowaniu czopków.
Niezbyt często:	krwawe wymioty, smoliste stolce lub krwawe biegunki
Rzadko:	zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko:	zapalenie jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), zapalenie języka, uszkodzenie przełyku, dolegliwości w dolnej części brzucha jak zapalenie okrężnicy (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy lub zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna), zaparcia, zapalenie trzustki, błoniaste zwężenie jelit
Częstość nieznana:	niedokrwienne zapalenie okrężnicy
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długoterminowego leczenia, zapalenie wątroby z lub bez żółtaczk (bardzo rzadko mające piorunujący przebieg, nawet bez objawów prodromalnych)
Rzadko:	zaburzenia czynności wątroby
Bardzo rzadko:	martwica wątroby, niewydolność wątroby
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Niezbyt często:	łysienie
Bardzo rzadko:	wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, plamica (także plamica alergiczna) i wykwity pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Niezbyt często:	powstawanie obrzęków, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek
Bardzo rzadko:	uszkodzenie nerek (śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek), której może towarzyszyć ostra niewydolność nerek, białkomocz i (lub) krwimocz. Zespół nerczycowy

<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Często:	podrażnienie w miejscu podania

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 przedawkowania

Brak charakterystycznych objawów klinicznych wynikających z przedawkowania diklofenaku. Objawami przedawkowania mogą być zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego np.: bóle głowy, zawroty głowy, uczucie oszołomienia i utrata przytomności (u dzieci także drgawki miokloniczne), jak również bóle brzucha, nudności, wymioty. Dodatkowo może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek. Może wystąpić nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, depresja oddechowa i sinica.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoiste antidotum.

Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia NLPZ, w tym diklofenakiem, polega głównie na zastosowaniu leczenia podtrzymującego i objawowego. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań, jak niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia przewodu pokarmowego i depresja oddechowa.

Specjalne środki zaradcze takie jak wymuszona diureza, dializa czy hemoperfuzja nie są pomocne w usuwaniu NLPZ, w tym diklofenaku, z organizmu ze względu na dużą zdolność do wiązania z białkami i znaczny metabolizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne

Pochodne kwasu octowego i podobne substancje

Kod ATC: M01AB05

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który hamuje syntezę prostaglandyn, co wykazano w standardowych modelach doświadczalnych zapalenia u zwierząt. U ludzi diklofenak zmniejsza ból związany z zapaleniem, obrzęk i gorączkę. Diklofenak hamuje także agregację płytek wywołaną ADP i kolagenem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym standardowych postaci leku opornych na działanie soku żołądkowego, diklofenak wchłania się całkowicie w dalszej części żołądka. W zależności od szybkości opróżniania

żołądka, maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu występuje po 1 do 16 godzinach, średnio po 2 do 3 godzinach. Po podaniu domięśniowym, maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po 10 do 20 minut, a po około 30 minutach w przypadku podania doodbytniczego. W odniesieniu do produktów przeznaczonych do podawania doodbytniczego, należy wziąć pod uwagę, że szybkość wchłaniania jest mniejsza niż z tabletek dojelitowych podawanych doustnie, a po podaniu czopków, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest średnio w ciągu 1 godziny, a maksymalne stężenia w odniesieniu do dawki stanowią około dwie trzecie tych uzyskanych po podaniu tabletek dojelitowych. Oznacza to porównywalne stężenia w osoczu, ale szybszy początek działania po podaniu doodbytniczym.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 99%.

Metabolizm

Ponieważ około połowa substancji czynnej jest metabolizowana podczas pierwszego przejścia przez wątrobę ("efekt pierwszego przejścia"), AUC po podaniu doustnym lub doodbytniczym jest w połowie tak duże jak po podaniu pozajelitowym takiej samej dawki, a biodostępność doodbytniczo podawanego diklofenaku jest prawie dwa razy większa niż diklofenaku podawanego doustnie. Podany doustnie diklofenak podlega intensywnemu efektowi pierwszego przejścia i tylko 35 – 70% wchłoniętej substancji czynnej przechodzi do krążenia pozawątrobowego w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Około 30% substancji czynnej jest wydalone w postaci metabolitów z kałem.

Po zmetabolizowaniu w wątrobie (hydroksylacja i sprzęganie) około 70% dawki jest wydalone przez nerki w postaci farmakologicznie nieaktywnych metabolitów.

Okres półtrwania w fazie eliminacji leku jest w dużym stopniu niezależny od czynności wątroby i nerek, i wynosi około 2 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka poza ryzykiem opisanym w rozdziałach niniejszej charakterystyki. Przewlekła toksyczność diklofenaku wykazana w badaniach na zwierzętach dotyczyła głównie uszkodzeń i owrzodzeń przewodu pokarmowego. W 2-letnim badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano diklofenak wykazano zależne od dawki nasilenie zwężenia naczyń wieńcowych w wyniku zmian zakrzepowych.

W doświadczalnych badaniach wpływu na rozród u zwierząt, diklofenak powodował hamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia zagnieżdżenia się i wczesnego rozwoju embrionu u szczurów. Diklofenak wydłużał czas trwania ciąży i czas trwania porodu. Embriotoksyczne działanie diklofenaku badano u trzech gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików). Śmierć płodu i opóźnienie wzrastania występowały po podaniu dawek toksycznych także dla matek. Dostępne dane wskazują na brak teratogennego działania diklofenaku. Dawki mniejsze od dawek toksycznych dla matek nie miały wpływu na rozwój potomstwa po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki wykonany z nieprzezroczystej folii PVC/PE, w tekturowym pudełku.
Oryginalne opakowanie zawiera 5 lub 10 czopków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24307

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

06.10.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2023