

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voltaren Rapid 25 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje diclofenacum kalicum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: dehydratovaný sorbitol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Popis přípravku: Oválné průhledné měkké želatinové tobolky žluté barvy, délka přibližně 11 mm. V tobolkách mohou být patrné malé bubliny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba bolestivých stavů, jako jsou bolest hlavy, zubů a bolest při menstruaci, mimokloubní revmatismus a bolest zad. Posttraumatické bolestivé stavy doprovázené zánětem a otoky, např. podvrtnutí kloubu, pohmoždění, natažení svalů.

Úleva od symptomů akutního zánětu horních cest dýchacích a chřipky, zejména bolesti v krku, bolesti svalů, kloubů a jiných průvodních bolestí, a ke snížení průvodní horečky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4).

Dospělí a dospívající od 14 let:

Jedna měkká tobolka při výskytu příznaků, pak může následovat jedna tobolka každých 4 až 6 hodin podle potřeby. Během 24 hodin nemají být užívány více než 3 tobolky (75 mg).

Přípravek Voltaren Rapid je určený především pro krátkodobé užívání, tj. do 5 dnů k úlevě od bolesti nebo do 3 dnů při horečce bez porady s lékařem. Pokud se stav nezlepší nebo se zhorší, má se zvážit poměr přínosu a rizika pro pacienta.

Způsob podání:

Měkké tobolky mají být polykány vcelku a zapíjeny vodou.

Stejně jako jiná NSAID, by měl být Voltaren Rapid užíván s jídlem nebo po jídle.

Pouze pro perorální podání.

Nepřekračujte doporučenou denní dávku.

Maximální denní dávka je 75 mg.

Zvláštní populace:

Pediatrická populace:

Přípravek Voltaren Rapid se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 14 let.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je podávání přípravku Voltaren Rapid kontraindikováno (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny žádné specifické studie, a proto není možné u této skupiny pacientů stanovit žádná doporučení ohledně úpravy dávkování. Při podávání přípravku Voltaren Rapid pacientům s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater:

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je podávání přípravku Voltaren Rapid kontraindikováno (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné specifické studie, a proto není možné u této skupiny pacientů stanovit žádná doporučení ohledně úpravy dávkování. Při podávání přípravku Voltaren Rapid pacientům s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Starší pacienti:

Na základě lékařských znalostí je u starších osob zapotřebí opatrnosti. Především se doporučuje použití co nejnižší účinné dávky u starších osob s chatrnějším zdravím nebo u starších osob s nižší tělesnou hmotností (viz body 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace.
- Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními protizánětlivými přípravky (nesteroidními antirevmatiky, NSAID).
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed / hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Závažné jaterní nebo ledvinové selhání ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.4).
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II - IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- Stejně jako ostatní NSAID je i diklofenak kontraindikován u pacientů se záchvaty astmatu, kopřivky, angioedému nebo u akutní rhinitidy vzniklými na podkladě užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID.
- Poslední trimestr gravidity (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné účinky:

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.2 a Gastrointestinální a Kardiovaskulární riziko níže).

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Voltaren Rapid se systémovými NSAID včetně selektivních inhibitorů COX-2 vzhledem k možnosti vzniku kumulativních nežádoucích účinků.

Opatrnosti je zapotřebí u starších pacientů vzhledem k jejich zdravotnímu stavu. Nejnižší účinná dávka je doporučena zvláště u starších pacientů se špatným zdravotním stavem nebo s nízkou tělesnou hmotností.

Stejně jako v případě jiných nesteroidních antiflogistik se i v případě diklofenaku mohou ve výjimečných případech vyskytnout alergické reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí bez předchozího vystavení léčivému přípravku. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak.

Také jako ostatní NSAID i diklofenak může vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat příznaky a projevy infekčních onemocnění.

Užívání nízkých dávek, krátkodobé užívání perorálních forem diklofenaku u bolestí hlavy:

Dlouhodobé používání jakéhokoli léku proti bolesti hlavy ji může zhoršit. V případě, že k této situaci již došlo nebo je na ni podezření, je třeba se poradit s lékařem a léčbu ukončit. Na diagnózu MOH (Medication Overuse Headache nebo bolest hlavy způsobená nadužíváním léků) je třeba myslet u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo v důsledku) pravidelnému užívání léků na bolest hlavy.

Gastrointestinální účinky:

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

U starších pacientů mají obecně nežádoucí účinky závažnější následky.

V případě výskytu gastrointestinálního krvácení nebo ulcerace u pacientů užívajících diklofenak musí být léčivý přípravek vysazen.

Jako u všech NSAID, tak i u přípravku Voltaren Rapid, je nařízená přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména u pacientů se symptomy svědčícími o gastrointestinálním onemocnění nebo s anamnézou naznačující vředové choroby žaludku nebo střeva, krvácení nebo perforace (viz bod 4.8).

Riziko gastrointestinálního krvácení vzrůstá se zvýšením dávky NSAID a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště je-li komplikováno krvácením nebo perforací. U starších pacientů je výskyt nežádoucích účinků častější, obzvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální.

Ke snížení rizika gastrointestinální toxicity u pacientů s anamnézou vředového onemocnění, zvláště je-li komplikováno krvácením nebo perforací a u starších osob, je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s dávkováním na minimální účinné úrovni.

Pro tyto pacienty a také pro pacienty, kteří vyžadují současné užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (ASA) a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží, by měla být zvážena kombinovaná léčba protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo misoprostolem).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak starší osoby, musí včas hlásit jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení). Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulancia, antitrombocytární léky nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5).

Lékařský dohled je naprosto nutný u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo s Crohnovou nemocí, protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

Nesteroidní antiflogistika včetně diklofenaku mohou být spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálního anastomotického leaku. Při použití diklofenaku po gastrointestinální operaci se doporučuje pečlivý lékařský dohled a obezřetnost.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

Pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) smí být léčeni diklofenakem pouze po pečlivém zvážení.

Protože se kardiovaskulární riziko diklofenaku může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, je nutno podávat nejnižší účinné dávky po nejkratší možnou dobu. Pacienty je třeba upozornit, aby se poradili s lékařem v případě, že jejich příznaky přetrvávají nebo se během doporučené délky léčby nezlepší.

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě.

Pacienti musí sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky trombotických příhod (např. bolest na hrudi, dušnost, slabost, nesrozumitelná řeč), které se mohou vyskytnout bez varovných příznaků. Pacienty je třeba upozornit, aby v případě výskytu některé z těchto příhod okamžitě vyhledali lékařskou pohotovost.

Jaterní účinky:

Důsledný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je Voltaren Rapid předepsán pacientům s poruchou funkce jater, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Stejně tak jako u jiných NSAID může i při užívání diklofenaku dojít ke zvýšení hodnot (jednoho nebo více) jaterních enzymů. Během dlouhodobé léčby diklofenakem je nutné pravidelně monitorovat jaterní funkce. Voltaren Rapid je nutné vysadit v případech, kdy přetrvávají abnormální hodnoty jaterních testů nebo se objeví známky a příznaky vznikajícího jaterního onemocnění nebo se objeví další příznaky (jako např. eozinofilie, exantém). Hepatitida může při užívání diklofenaku vzniknout i bez prodromálních příznaků.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterní porfyrií užívajícím Voltaren Rapid, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky:

Jelikož byly u pacientů léčených NSAID, včetně diklofenaku, hlášeny otoky a retence tekutin, je třeba věnovat zvláštní pozornost a péči pacientům s poruchou srdeční nebo renální funkce, hypertenzí

v anamnéze, starším pacientům a těm, kteří jsou léčeni diuretiky nebo přípravky, které mohou významně poškodit funkci ledvin, a pacientům, kde z jakéhokoli důvodu dochází k výrazné depleci extracelulární tekutiny, např. před a po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3). Když se diklofenak podává v těchto případech, doporučuje se jako preventivní opatření monitorovat funkci ledvin. Po přerušení léčby následuje návrat do předléčebního stavu.

Účinky na kůži:

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

Voltaren Rapid musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Hematologické účinky:

Při dlouhodobé léčbě, stejně tak jako u jiných NSAID, je doporučeno kontrolovat krevní obraz.

Jako jiná NSAID může i Voltaren Rapid přechodně inhibovat krevní srážlivost. Pacienti s poruchami hemostázy musejí být pečlivě monitorováni.

Účinky na respirační systém (astma v anamnéze):

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, vyklenutím nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí respiračního traktu (zvláště je-li spojena s příznaky podobnými alergické rhinitidě), reakcemi na NSAID, jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edémem nebo kopřivkou, u kterých jsou tyto obtíže četnější než u ostatních pacientů. U těchto pacientů se proto doporučuje zvláštní opatření (přípravenost k okamžité pomoci). Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na některou pomocnou látku projevující se např. kožní reakcí, pruritem nebo kopřivkou.

Informace týkající se pomocných látek:

Přípravek Voltaren Rapid obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce zahrnují ty, které byly pozorovány při užívání enterosolventních tablet diklofenaku a/nebo u jiných lékových forem diklofenaku.

Lithium:

Pokud je současně podáván diklofenak s přípravky obsahujícími lithium, může zvýšit jeho plazmatickou koncentraci. Hladinu lithia v séru je třeba monitorovat.

Digoxin:

Pokud je Voltaren Rapid podáván s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jeho plazmatickou koncentraci. Hladinu digoxinu v séru je třeba monitorovat.

Diuretika a antihypertenziva:

Tak jako u jiných NSAID současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. betablokátory, ACE inhibitory) může snížit jejich antihypertenzivní účinek. Z tohoto důvodu je potřebná opatrnost při podávání pacientům, zejména starším osobám, a je třeba pravidelně provádět kontrolu krevního tlaku. Pacienti musejí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení léčby a v jejím průběhu, zvláště pak u diuretik a ACE inhibitorů z důvodů zvýšeného rizika nefrotoxicity. Současná léčba kalium šetřícími diuretiky může být spojena se vzestupem hladin draslíku v séru. Proto je třeba opakovaně sledovat hladiny draslíku v séru.

Ostatní NSAID a kortikosteroidy:

Souběžné podávání diklofenaku a jiných systémových NSAID nebo kortikosteroidů může zvýšit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků (viz bod 4.4).

Antikoagulancia a antiagregancia:

Při souběžném podávání se doporučuje opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení. I když klinická vyšetření nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagulancií, existují hlášení o zvýšeném riziku krvácení u pacientů léčených současně diklofenakem a antikoagulancii. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Současné podávání systémových NSAID, včetně diklofenaku, spolu s SSRI může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Antidiabetika:

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinický účinek. V ojedinělých případech se však můžeme setkat s údaji, že jak hypoglykemické, tak hyperglykemické účinky vyžadují změnu dávky antidiabetik během léčby diklofenakem. Proto je doporučeno preventivní monitorování hladiny cukru v krvi při současné léčbě těmito přípravky. Při současném užívání diklofenaku a metforminu byly také hlášeny ojedinělé případy metabolické acidózy, zvláště u pacientů s již existujícím poškozením jater.

Methotrexát:

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance methotrexátu, a tím zvýšit hladiny methotrexátu. Opatrnost je nutná, pokud se NSAID, včetně diklofenaku, podávají méně než 24 hodin před nebo po léčbě methotrexátem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace methotrexátu v krvi a tím i jeho toxicity.

Cyklosporin:

Působením diklofenaku tak jako i jiných NSAID na renální prostaglandiny může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. U pacientů užívajících cyklosporin by mělo být zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

Léky způsobující hyperkalemii:

Současná léčba kalium šetřícími diuretiky, cyklosporinem, takrolimem nebo trimethoprimem může být spojena se vzestupem hladin draslíku v séru. Proto je tedy třeba opakovaně sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Chinolony:

Existují ojedinělé případy vzniku křečí, které mohly být způsobeny současným podáváním chinolonů a NSAID.

Fenytoin:

Pokud je fenytoin užíván současně s diklofenakem, je potřeba sledovat plazmatické koncentrace fenytoinu, kvůli předpokládanému zvýšení expozice fenytoinu.

Kolestipol a cholestyramin

Tyto látky mohou způsobit opožděnou nebo sníženou absorpci diklofenaku. Proto je doporučeno podávat diklofenak minimálně jednu hodinu před nebo 4 až 6 hodin po podání kolestipolu / cholestyraminu.

Inhibitory CYP2C9:

Opatrnost je nutná, pokud je diklofenak předepsán spolu s inhibitory CYP2C9 (jako je sulfinpyrazon a vorikonazol), což může vést k výraznému zvýšení plazmatické koncentrace a expozice diklofenaku, díky inhibici metabolismu diklofenaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**Těhotenství:**

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální / embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschíz po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %.

Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a fetální / embryonální letality.

Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

V průběhu prvního a druhého trimestru nesmí být diklofenak podán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud diklofenak užívají ženy, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasný uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem;

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení a antiagregačnímu efektu, který se může vyskytnout dokonce i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Proto je Voltaren Rapid kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení:

S podáváním diklofenaku kojícím ženám je pouze málo klinických zkušeností. Podle dostupných údajů přechází do mateřského mléka jen ve velmi malém množství. Při krátkodobém podávání malých dávek diklofenaku není pravděpodobné významné ovlivnění kojeného dítěte, je však lépe zvolit jinou léčbu, se kterou je více zkušeností

Fertilita:

Jakož i u ostatních NSAID, může užívání diklofenaku vést k reverzibilnímu snížení fertility ženy, není doporučován ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou

léčeny pro neplodnost, by mělo být zváženo přerušení užívání diklofenaku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při užívání diklofenaku zjistí poruchy vidění, závratě, vertigo, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, by neměli řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle klasifikace orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo: z dostupných údajů nelze určit. V každé orgánové třídě jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky zahrnují účinky, které byly popsány buď při krátkodobém, nebo dlouhodobém užívání diklofenaku.

Klasifikace orgánových tříd	Nežádoucí účinek
Frekvence výskytu	
Poruchy krve a lymfatického systému	
velmi vzácné	agranulocytóza, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
vzácné	anafylaktické a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze a šoku, hypersezitivita
velmi vzácné	angioneurotický edém zahrnující otoky obličeje
Psychiatrické poruchy	
velmi vzácné	psychotické reakce, dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost
Poruchy nervového systému	
časté	bolest hlavy, závrať
vzácné	ospalost

velmi vzácné	cerebrovaskulární příhoda, aseptická meningitida, křeče úzkost, poruchy paměti, třes, parestézie, dysgeuzie
Poruchy oka	
velmi vzácné	poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
časté	vertigo
velmi vzácné	zhoršení sluchu, tinitus
Srdeční poruchy	
méně časté*	infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolestna hrudi
není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	
velmi vzácné	hypertenze, vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
vzácné	astma včetně dušnosti
velmi vzácné	pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
časté	zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie, abdominální bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu
vzácné	gastrointestinální krvácení, hemateméza, krvavý průjem, melena, gastrointestinální vřed (s/nebo bez krvácení, gastrointestinální stenózy nebo perforace, která může vést k zánětu pobřišnice), gastritida
velmi vzácné	kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby), pankreatitida, poruchy jícnu, pablánovité střevní struktury, zácpa, stomatitida, glositida
neznámé	ischemická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest	
časté	zvýšení hodnot transamináz
vzácné	hepatitida, žloutenka, poškození jater
velmi vzácné	jaterní selhání, fulminantní hepatitida, nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
časté	vyrážka
vzácné	kopřivka
velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom, multiforní erytém, Henocho-Schonleinova purpura, bulózní dermatitida, exfoliativní dermatitida, purpura, ekzém, erytém, alopecie, fotosenzitivní reakce, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	
velmi vzácné	akutní selhání ledvin, renální papilární nekróza, tubulointersticiální nefritida, nefrotický syndrom, hematurie, proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě podání	
vzácné	edém

* Uvedená frekvence vychází z údajů získaných při dlouhodobém podávání vysokých dávek (150 mg denně).

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy:

Předávkování diklofenakem nemá žádný typický klinický obraz. Předávkování způsobuje potíže,

jako je zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, závrať, tinitus nebo křeče. V případě otravy může dojít k akutnímu selhání ledvin nebo k poškození jater.

Léčebné opatření:

Opatření při akutní otravě NSAID včetně diklofenaku zahrnují léčbu podpůrnou a symptomatickou. Podpůrná a symptomatická léčba by měla být použita při komplikacích jako hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální poruchy a ztížené dýchání. Specifická léčba jako forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci NSAID, včetně diklofenaku, poněvadž ty jsou z velké části vázány na bílkoviny a jsou rozsáhle metabolizovány. Podání aktivního uhlí by mělo být zváženo po požití potenciálně toxické dávky a vyprázdnění žaludku (např. zvracením nebo výplachem) po požití potenciálně život ohrožující dávky. Následná léčba má vycházet z klinického stavu pacienta. Jestliže je dostupné, následujte doporučení Národního toxikologického centra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové a příbuzné látky.

ATC kód: M01AB05

Tobolky Voltaren Rapid obsahují draselnou sůl diklofenaku, nesteroidní protizánětlivou látku (NSAID) s výraznými analgetickými, protizánětlivými a antipyretickými vlastnostmi. Za její základní mechanismus účinku je považována inhibice biosyntézy prostaglandinů. Prostaglandiny hrají hlavní roli při vzniku zánětu, bolesti a horečky.

Voltaren Rapid, má rychlý nástup účinku, a proto je zvláště vhodný k léčbě akutních stavů.

Klinická data z gastro-duodenální endoskopie ukázala, že měkké tobolky Voltaren Rapid jsou snášeny stejně dobře jako Voltaren Actigo tablety. Tato endoskopická data také prokázala, že Voltaren Rapid měkké tobolky mají lepší gastroduodenální snášenlivost než tablety s kyselinou acetylsalicylovou a měkké tobolky ibuprofenu ($p = 0,001$).

Na základě gastroduodenálního endoskopického vyšetření zdravých dobrovolníků po krátkodobém (5-denním) podávání studijní medikace bylo prokázáno, že:

- a. neexistují významné rozdíly v gastroduodenální toleranci přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky podávané 3 x denně oproti přípravku Voltaren Actigo 2 x 12,5 mg tablety podávané 3 x denně: incidence gastroduodenálních erozí způsobených medikací byly 52,8 % u přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky oproti 61,1 % u přípravku Voltaren Actigo tablety ($p = 0,52$);
- b. neexistují významné rozdíly v gastroduodenální toleranci přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky 3x denně oproti kyselině acetylsalicylové 2 x 500 mg 3 x denně: incidence gastroduodenální eroze byly 52,8 % u přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky oproti 94,3 % u kyseliny acetylsalicylové ($p = 0,52$);
- c. existují početně nižší, ale statisticky nevýznamné rozdíly v gastroduodenální toleranci přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky 3 x denně oproti ibuprofenu 2 x 200 mg v měkkých tobolkách 3 x denně: incidence gastroduodenální eroze byly 52,8 % u přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky oproti 75,0% u ibuprofenu v měkkých tobolkách ($p=0,08$).

Draselná sůl diklofenaku *in vitro* v koncentracích, které jsou dosahovány u lidí, netlumí biosyntézu proteoglykanu ve chrupavce

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Diklofenak je rychle a úplně absorbován. Po užití jedné 25 mg měkké tobolky nalačno je střední vrcholové plazmatické koncentrace 1 125 ng/ml dosaženo za 25 minut (střední hodnota t_{max}).

Klinická farmakokinetická data prokázala, že rozsah absorpce (AUC) je stejný pro Voltaren Actigo tablety i Voltaren Rapid měkké tobolky. Časná expozice je u přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky vyšší než u přípravku Voltaren Actigo tablety. Dosažená maximální koncentrace (C_{max}), je vyšší a doba potřebná pro dosažení maximální koncentrace (t_{max}) je kratší u léčivého přípravku Voltaren Rapid měkké tobolky než u léčivého přípravku Voltaren Actigo tablety.

Rozsah absorpce (AUC) je v lineárním poměru k velikosti dávky. Rychlost absorpce diklofenaku může být snížena, pokud je podán po jídle (nižší C_{max} , delší t_{max}) ve srovnání s podáním nalačno.

Protože přibližně polovina diklofenaku je metabolizována během jeho prvního průchodu játry (first pass effect), plocha pod křivkou koncentrace je o polovinu menší po perorálním užití než po parenterální aplikaci stejné dávky.

Farmakokinetické vlastnosti se po opakovaném podání nemění. Při dodržení doporučených časových intervalů podání léku nedochází k žádné kumulaci látky.

Distribuce:

99,7 % diklofenaku se váže na sérové proteiny, hlavně na albumin (99,4 %). Zdánlivý distribuční objem je 0,12 - 0,17 l/kg.

Diklofenak vstupuje do synoviální tekutiny, kde je maximální koncentrace dosaženo za 2 – 4 hodiny po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace. Poločas vylučování ze synoviální tekutiny je 3 - 6 hodin. Za 2 hodiny po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace jsou koncentrace léčivé látky v synoviální tekutině již vyšší než v plazmě a zůstávají vyšší až 12 hodin.

Biotransformace:

Biotransformace diklofenaku probíhá částečně glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavní cestou je jednorázová a mnohočetná hydroxylace a metoxylace, která vede ke vzniku několika fenolických metabolitů, z nichž je většina přeměněna na glukuronidové konjugáty. Dva z těchto fenolických metabolitů jsou biologicky aktivní, ale podstatně méně, než diklofenak.

Vylučování:

Celková systémová clearance diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min. Konečný plazmatický poločas je 1 - 2 hodiny. Čtyři z metabolitů, včetně dvou aktivních, mají také krátký plazmatický poločas 1 - 3 hodiny. Pátý metabolit, 3-hydroxy-4-methoxy-diklofenak, má plazmatický poločas mnohem delší. Tento metabolit je ve skutečnosti inaktivní.

Asi 60 % podané dávky je vyloučeno močí jako glukuronidový konjugát intaktní molekuly a jako metabolity, z nichž většina je také přeměněna na glukuronidové konjugáty. Méně než 1 % je vyloučeno jako nezměněná látka. Zbytek dávky se vylučuje ve formě metabolitů žlučí do stolice.

Linearita / Nelinearita:

Rozsah absorpce (AUC) je v lineárním poměru k velikosti dávky.

Charakteristiky u pacientů:

Nebyly pozorovány významné, na věku závislé rozdíly v absorpci, metabolismu nebo vylučování

léčivé látky.

U pacientů s postižením ledvin není možné usuzovat z kinetiky po jednorázovém podání při dodržení obvyklého dávkovacího schématu o kumulaci nezměněné léčivé látky. Při clearance kreatininu < 10 ml/min jsou vypočtené plazmatické hladiny hydroxymetabolitů v ustáleném stavu přibližně 4krát vyšší než u zdravých jedinců. Avšak metabolity jsou nakonec vyloučeny žlučí.

U pacientů s chronickou hepatitidou nebo nedekompenzovanou jaterní cirhózou jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterních onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle provedených předklinických studií akutní a chronické toxicity, genotoxicity, mutagenity a karcinogenity nepředstavoval diklofenak v předpokládaném terapeutickém dávkování zvláštní riziko u lidí. V běžných předklinických studiích na zvířatech se nezjistily žádné teratogenní účinky u myši, potkanů ani králíků. Diklofenak nemá žádný vliv na fertilitu zvířat (potkani). S výjimkou minimálních účinků na plod při dávkách toxických pro matku nedošlo k ovlivnění prenatálního, perinatálního a postnatálního vývoje jejich potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolek: makrogol 600, glycerol 85 %

Obal tobolek: želatina, glycerol 85 %, dehydratovaný sorbitol (obsahuje sorbitol, sorbitan a mannitol), chinolinová žluť 70 % (E 104).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr (průhledný nebo neprůhledný).

Velikost balení: 10 nebo 20 měkkých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.
Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/173/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 2. 2020