

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voltaren Actigo Extra 25 mg
obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta Voltaren Actigo Extra 25 mg obsahuje 25 mg draselnej soli diklofenaku.

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza, sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Okrúhle svetločervené bikonvexné cukrom obalené tablety s priemerom 7,7 mm a s hrúbkou 5,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Úľava od bolestivých stavov, ako sú svalová bolesť, reumatická bolesť, bolesť chrbta, bolesť hlavy, bolesť zubov a dysmenorea.

Úľava od symptómov prechladnutia a chrípky zahŕňajúcich bolesť a škriabanie v hrdle a iné sprievodné bolesti. Zníženie horúčky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Vedľajšie účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí a dospelievajúci od 14 rokov

Jedna tableta po objavení sa príznakov, potom môže nasledovať ďalšia tableta s minimálnym odstupom 4 až 6 hodín podľa potreby. V priebehu 24 hodín sa nemajú užiť viac ako 3 tablety (75 mg).

Tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg sú, bez konzultácie s lekárom, určené na krátkodobé užívanie t. j. do 5 dní na zmiernenie bolesti a do 3 dní na redukciu horúčky. Ak sa príznaky nezlepšia alebo sa zhoršia, má sa zvážiť celkové riziko prínosu a rizika pre pacienta.

Neprekračujte stanovené dávkovanie.

Maximálna denná dávka je 75 mg.

Deti do 14 rokov

Voltaren Actigo Extra 25 mg tablety sa neodporúča podávať deťom do 14 rokov.

Poruchy funkcie obličiek

Voltaren je kontraindikovaný u pacientov so zlyhaním obličiek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (pozri časť 4.3).

Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, a preto nie je možné odporučiť žiadnu špecifickú úpravu dávkovania. Pri podávaní Voltarenu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4.).

Poruchy funkcie pečene

Voltaren je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene, a preto nie je možné odporučiť žiadnu špecifickú úpravu dávkovania. Pri podávaní Voltarenu pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4.).

Spôsob podávania

Len na perorálne podanie.

Tablety sa majú prehĺtať vcelku a zapíť pohárom vody.

Rovnako ako pri iných NSAID sa obalené tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg majú užívať s jedlom alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, pozri v časť 6.1.
- Aktívny žalúdočný alebo intestinálny vred, krvácanie alebo perforácia.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v anamnéze súvisiaca s predchádzajúcou terapiou nesteroidovými protizápalovými liekmi (nesteroidovými antireumatikami, NSAID).
- Rekurentné peptické vredové krvácanie aktívne alebo v anamnéze (dve alebo viac epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania).
- Závažné zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).
- Zlyhanie obličiek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II - IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.
- Rovnako ako ostatné NSAID, je aj diklofenak kontraindikovaný u pacientov so záchvatmi astmy, urtikárie, angioedému alebo akútnej rinitídy, ktoré vznikli na základe užívania kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID.
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najmenej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a Gastrointestinálne účinky a Kardiovaskulárne účinky nižšie).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu diklofenaku a systémových NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože je možnosť ich aditívnych nežiaducich účinkov.

Pozornosť je potrebné venovať starším pacientom vzhľadom k ich zdravotnému stavu. Zvlášť sa odporúča podávať najnižšiu účinnú dávku starším pacientom so zlým zdravotným stavom alebo s nízkou telesnou hmotnosťou.

Tak ako pri iných NSAID v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá

môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak.

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže vzhľadom na svoje farmakodynamické vlastnosti maskovať príznaky a prejavy infekcie.

Užívanie nízkych dávok, krátkodobé užívanie perorálnych foriem diklofenaku pri bolesti hlavy

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek lieku proti bolesti hlavy môže túto bolesť zhoršiť. V prípade, že k tejto situácii už došlo alebo je podozrenie, že k nej dôjde, vyhľadajte lekársku pomoc a ukončíte liečbu. Na diagnózu MOH (Medical Overuse Headache, bolesť hlavy z nadužívania liekov) je potrebné myslieť u pacientov, ktorí majú časté alebo denné bolesti hlavy napriek alebo v dôsledku pravidelného užívania liekov na bolesť hlavy.

Gastrointestinálne účinky

Ako u ostatných NSAID vrátane diklofenaku bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia vredu, ktoré môžu byť fatálne a môžu sa objaviť kedykoľvek v priebehu, buď s varujúcimi príznakmi alebo aj bez nich, a ktoré svedčia o týchto komplikáciách aj bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod.

U starších pacientov majú vo všeobecnosti nežiaduce účinky závažnejšie následky.

V prípade výskytu gastrointestinálneho krvácania alebo ulcerácie u pacientov užívajúcich diklofenak, liek musí byť vysadený.

Tak ako pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, pri predpisovaní diklofenaku pacientom so symptómami poukazujúcimi na gastrointestinálne ochorenie alebo na vredovú chorobu žalúdka či čreva, krvácanie alebo perforáciu v anamnéze je nutná dôsledná kontrola zdravotného stavu a opatrnosť (pozri časť 4.8). Riziko gastrointestinálneho krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID a u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou. U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich účinkov NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácie, ktoré môžu byť fatálne.

Na zníženie rizika gastrointestinálnej toxicity u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou, a u starších ľudí, je potrebné liečbu začať a udržiavať na najnižšej účinnej dávke.

U týchto pacientov, a tiež u pacientov, ktorí potrebujú súbežne užívať lieky obsahujúce nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iné lieky pravdepodobne zvyšujúce riziko gastrointestinálnych ťažkostí, sa má zvážiť kombinovaná liečba protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo mizoprostolom).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä staršie osoby, majú ohlásiť akékoľvek neobvyklé abdominálne príznaky (zvlášť gastrointestinálne krvácanie). Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, napr. systémové kortikosteroidy, antikoagulanciá, antitrombocytárne látky alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.5).

Dôsledný lekársky dohľad sa vyžaduje aj u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Používanie NSAID vrátane diklofenaku môže súvisieť so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho anastomotického leaku (presakovania). Pri použití diklofenaku po gastrointestinálnom chirurgickom zákroku sa odporúča starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení.

Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa zvyšujú s dávkou a trvaním expozície, trvanie liečby má byť čo najkratšie a účinná denná dávka čo najnižšia. Pacientov je potrebné upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekára, ak príznaky pretrvávajú alebo sa nezlepšujú počas odporúčanej dĺžky liečby.

Klinické štúdie a epidemiologické údaje konzistentne poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda), spojené s užívaním diklofenaku a to najmä pri vysokých dávkach (150 mg denne) a dlhodobej liečbe.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby sledovali príznaky a prejavy arteriálnych trombotických príhod (napr. bolesť na hrudi, dýchavičnosť, slabosť, spomalenie reči), ktoré sa môžu vyskytnúť bez predošlého varovania. Pacientov je potrebné poučiť, aby v takom prípade ihneď vyhľadali lekára.

Hepatobiliárne účinky

Dôsledný lekársky dohľad sa vyžaduje pri predpisovaní diklofenaku pacientom so zhoršenou funkciou pečene, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia.

Tak ako pri iných NSAID, vrátane diklofenaku, môže dôjsť ku zvýšeniu hodnoty jedného alebo viacerých pečenných enzýmov. Počas dlhodobej liečby diklofenakom sa odporúča z bezpečnostných dôvodov pravidelne kontrolovať pečenné funkcie. Ak abnormálne hodnoty testov funkcie pečene pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak sa objavia klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na ochorenie pečene alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), diklofenak sa má vysadiť. Hepatitída môže vzniknúť pri užívaní diklofenaku aj bez prodromálnych symptómov.

Opatrnosť je potrebná pri podaní diklofenaku pacientom s hepatálnou porfýriou, pretože môže vyvolať porfyrický záchvat.

Renálne účinky

Pretože sa v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku zaznamenala retencia tekutín a edémy, mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so zhoršenou funkciou srdca alebo obličiek, hypertenziou v anamnéze a u starších pacientov. Zvláštnu starostlivosť je nutné venovať pacientom súčasne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek, a tiež pacientom, u ktorých z akéhokoľvek dôvodu dochádza k výraznej deplícii extracelulárnej tekutiny, napr. pred alebo po väčších chirurgických zákrokoch (pozri časť 4.3). Keď sa diklofenak podáva v takýchto prípadoch, z bezpečnostných dôvodov sa odporúča monitorovať funkciu obličiek. Po prerušení liečby zvyčajne nasleduje zotavenie do pôvodného stavu.

Účinky na kožu

Veľmi zriedkavo boli v súvislosti s užívaním NSAID vrátane diklofenaku hlásené závažné kožné reakcie, niektoré fatálne, zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu (pozri časť 4.8). Riziko týchto reakcií sa zdá byť vyššie u pacientov vo včasnom štádiu liečby, pretože výskyt reakcií sa u väčšiny prípadov objavil v prvom mesiaci liečby.

Diklofenak musí byť vysadený pri prvých príznakoch kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo pri akejkoľvek inej známke hypersenzitivity.

Hematologické účinky

Počas dlhodobej liečby diklofenakom sa odporúča, tak ako pri iných NSAID, monitorovať krvný obraz. Tak ako iné NSAID, diklofenak môže prechodne inhibovať agregáciu trombocytov. Pacientov s poruchami hemostázy je potrebné starostlivo sledovať.

Respiračné účinky (astma v anamnéze)

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, zdurením nosovej sliznice (napr. nosovými polypmi), chronickou obštrukčnou broncho-pulmonálnou chorobou alebo chronickými infekciami dýchacej sústavy (najmä ak sú spojené so symptómami podobnými alergickej nádche), sú reakcie na NSAID, ako je exacerbácia astmy (tzv. intolerancia analgetík / analgetická astma), angioneurotický edém alebo urtikária, častejšie ako u ostatných pacientov. Preto sa u takýchto pacientov odporúčajú osobitné bezpečnostné opatrenia (pripravenosť na okamžitú pomoc). Platí to aj pre pacientov s alergickými reakciami na iné látky, napr. s kožnými reakciami, pruritom alebo urtikáriou.

Pomocné látky

Voltaren Actigo Extra obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie zahŕňajú interakcie pozorované pri gastrorezistentných tabletách a iných liekových formách diklofenaku.

Lítium

Pri súbežnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie lítia v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu lítia.

Digoxín

Pri súbežnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie digoxínu v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu digoxínu.

Diuretiká a antihypertenzíva

Tak ako iné NSAID, diklofenak pri súbežnom použití s diuretikami alebo antihypertenzívami (napr. beta-blokátormi, ACE inhibítormi) môže zoslabiť ich antihypertenzívny účinok. Preto je pri podávaní tejto kombinácie potrebná opatrnosť a u pacientov, zvlášť starších, sa má pravidelne kontrolovať krvný tlak. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch je potrebné venovať pozornosť monitorovaniu funkcie obličiek, a to najmä pri diuretikách a inhibítoroch ACE vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity (pozri časť 4.4).

Iné NSAID a kortikosteroidy

Súbežné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID alebo kortikosteroidov môže zvýšiť frekvenciu výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a antitrombocytárne látky

Odporúča sa opatrnosť, pretože súčasné podávanie môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4). Hoci klinické sledovania nenaznačujú, že by diklofenak ovplyvňoval účinok antikoagulancií, existujú hlásenia o zvýšenom riziku krvácania u pacientov, ktorým sa súčasne podávali diklofenak a antikoagulanciá. Preto sa odporúča starostlivé sledovanie takýchto pacientov.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Súbežné podávanie systémových NSAID, vrátane diklofenaku, a SSRI môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká

Klinické štúdie ukázali, že diklofenak sa môže podávať súčasne s perorálnymi antidiabetikami bez toho, aby to ovplyvnilo ich klinický účinok. Ojedinele však boli hlásené prípady hypoglykemických aj hyperglykemických účinkov, ktoré si vyžiadali zmenu dávkovania antidiabetík počas liečby diklofenakom. Preto sa ako bezpečnostné opatrenie počas súčasnej liečby odporúča monitorovať

hladinu glukózy v krvi. Pri súbežnom podávaní diklofenaku s metformínom bola tiež ojedinele hlásená metabolická acidóza, najmä u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Metotrexát

Diklofenak môže inhibovať tubulárny renálny klírens metotrexátu, a tým zvýšiť hladinu metotrexátu. Odporúča sa opatrnosť, keď sa NSAID, vrátane diklofenaku, podávajú menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, pretože koncentrácie metotrexátu v krvi môžu stúpnuť a môže sa zvýšiť jeho toxicita.

Cyklosporín

Diklofenak, tak ako iné NSAID, môže účinkom na obličkové prostaglandíny zvýšiť nefrotoxicitu cyklosporínu. Preto sa má podávať v nižších dávkach, ako sú dávky, ktoré by dostávali pacienti, ktorí cyklosporín nedostávajú.

Lieky spôsobujúce hyperkaliémiu

Súčasná liečba kálium-šetriacimi diuretikami, cyklosporínom, takrolimusom alebo trimetoprimom môže byť spojená so zvýšením sérových hladín draslíka, ktoré majú byť preto často monitorované (pozri časť 4.4)

Chinolónové antibiotiká

Ojedinele boli zaznamenané hlásenia kŕčových stavov, ktoré mohli byť vyvolané súčasným použitím chinolónov a NSAID.

Fenytoín

Ak je fenytoín užívaný súčasne s diklofenakom, je potrebné sledovať plazmatické koncentrácie fenytoínu, kvôli predpokladanému nárastu expozície voči fenytoínu.

Kolestipol a kolestyramín

Tieto látky môžu spôsobiť oneskorenú alebo zníženú absorpciu diklofenaku. Preto je odporúčané podávať diklofenak minimálne jednu hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po podaní kolestipolu / kolestyramínu.

Inhibítory CYP2C9

Opatrnosť sa odporúča, ak sa diklofenak užíva spolu s inhibítormi CYP2C9 (ako je sulfinpyrazón a vorikonazol), pretože to môže viesť k výraznému zvýšeniu vrcholovej plazmatickej koncentrácie a expozície diklofenaku v dôsledku inhibície jeho metabolizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na graviditu a fetálno/embryonálny vývoj. Dáta z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov, kardiálnych malformácií a gastroschíz po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %.

Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a trvaním terapie. U zvierat sa preukázalo, že podanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát a fetálnej/embryonálnej letality.

Navyše bola hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám v priebehu organogenetickej periódy.

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie Voltaren Actigo Extra 25 mg spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. V priebehu prvého a druhého trimestra sa preto Voltaren Actigo Extra 25 mg nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pokiaľ diklofenak užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo je v prvom a druhom

trimestri tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii Voltaren Actigo Extra 25 mg počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba Voltarenom Actigo Extra 25 mg sa má ukončiť.

V priebehu tretieho trimestra gravidity všetky inhibítory syntézy prostaglandínov môžu vystavovať plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/ uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci gravidity:

- potenciálnemu predĺženiu krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť dokonca aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcie maternice vedúcej k oneskoreniu alebo predĺženiu priebehu pôrodu.

Preto je diklofenak kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Tak ako iné NSAID, diklofenak v malých množstvách prestupuje do materského mlieka.

Preto sa tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg nemajú podávať v období dojčenia, aby sa zabránilo nežiaducim účinkom na dojča.

Fertilita

Tak ako iné NSAID, použitie diklofenaku môže oslabiť fertilitu žien a neodporúča sa podávať ho ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre infertilitu, sa má zväziť vysadenie diklofenaku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas užívania diklofenaku vyskytnú poruchy videnia, závraty, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy CNS, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencia je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme: z dostupných údajov sa nedá určiť.

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú účinky, ktoré boli popísané buď pri krátkodobom alebo dlhodobom užívaní diklofenaku.

Trieda orgánových systémov	
Frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
veľmi zriedkavé:	agranulocytóza, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), leukopénia, trombocytopénia
<u>Poruchy imunitného systému</u>	
zriedkavé:	anafylaktické a anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku), precitlivenosť
veľmi zriedkavé:	angioedém (vrátane edému tváre)

<u>Psychické poruchy</u>	
veľmi zriedkavé:	psychotické poruchy, dezorientácia, depresia, insomnie, nočné mory, iritabilita
<u>Poruchy nervového systému</u>	
časté:	bolesť hlavy, závraty
zriedkavé:	somnolencia
veľmi zriedkavé:	cerebrovaskulárna príhoda, aseptická meningitída, kŕče, úzkosť, zhoršenie pamäti, tremor, parestézia, disgeúzia
<u>Poruchy oka</u>	
veľmi zriedkavé:	zhoršenie zraku, neostré videnie, diplopia
<u>Poruchy ucha a vnútorného ucha</u>	
časté:	vertigo
veľmi zriedkavé:	zhoršenie sluchu, tinnitus
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
menej časté:*	infarkt myokardu, zlyhanie srdca, palpitácie, bolesť na hrudi
neznáme:	Kounisov syndróm
<u>Poruchy ciev</u>	
veľmi zriedkavé:	hypertenzia, vaskulitída
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	
zriedkavé:	astma (vrátane dyspnoe)
veľmi zriedkavé:	pneumonitída
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
časté:	vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia, bolesť brucha, flatulencia, znížená chuť do jedla
zriedkavé:	gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvavá hnačka, meléna, vred žalúdka (s krvácaním alebo bez krvácania), gastrointestinálna stenóza alebo perforácia, ktoré môžu viesť k zápalu pobrušnice, gastritída
veľmi zriedkavé:	kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy a exacerbácie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), pankreatitída, ezofageálne poruchy, pablánovité črevné ochorenie, zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída
neznáme	ischemická kolitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	
časté:	zvýšenie hodnôt transamináz
zriedkavé:	hepatitída, žltáčka, porucha funkcie pečene
veľmi zriedkavé:	hepatálne zlyhanie, fulminantná hepatitída, hepatálna nekróza
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	
časté:	exantém
zriedkavé:	urtikária
veľmi zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, Henochova-Schonleinova purpura, bulózna dermatitída, exfoliatívna dermatitída, purpura, ekzém, erytém, alopecia, reakcie z fotosenzitivity, pruritus
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
veľmi zriedkavé:	akútne zlyhanie obličiek, nekróza obličkovej papily,

tubulointersticiálna nefritída, nefrotický syndróm, hematúria, proteinúria
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>
zriedkavé: edém

* Frekvencia odráža údaje dlhodobej liečby s vysokou dávkou (150 mg denne).

Klinické štúdie a epidemiologické údaje stále poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgovocievna príhoda) spojených s použitím diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie diklofenakom nevyvoláva typický klinický obraz. Predávkovanie môže vyvolať symptómy ako vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačku, závraty, tinnitus alebo kŕče. V prípade závažnej otravy je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene.

Terapeutické opatrenia

Zvládnutie akútnej otravy NSAID, vrátane diklofenaku pozostáva predovšetkým z podporných opatrení a symptomatickej liečby. Podporné opatrenia a symptomatická liečba sú indikované pri komplikáciách ako hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálne poruchy a útlm dýchania.

Mimoriadne opatrenia ako forsírovaná diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne pri eliminácii NSAID, vrátane diklofenaku, nepomáhajú vzhľadom na ich vysokú väzbu na bielkoviny a extenzívny metabolizmus. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistiká a antireumatiká, nesteroidové deriváty kyseliny octovej a príbuzné látky.

ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku

Tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg obsahujú draselnú soľ diklofenaku, nesteroidovú zlúčeninu s výraznými analgetickými, antiflogistickými a antipyretickými vlastnosťami. Inhibícia biosyntézy prostaglandínov sa považuje za základnú zložku jeho mechanizmu účinku. Prostaglandíny zohrávajú hlavnú úlohu pri vzniku zápalu, bolesti a horúčky.

Voltaren Actigo Extra 25 mg má rýchly nástup účinku, preto je zvlášť vhodný na liečbu akútnych bolestivých stavov a na zníženie horúčky. Tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg sa prejavujú analgetickým účinkom a prinášajú rýchlu úľavu od bolesti.

V jednej štúdii dystorzie (podvrtnutia) členka (853-P-401) bolo preukázané, že Voltaren Actigo Extra 25 mg rýchlo a účinne prináša úľavu od bolesti. Dva dni po začatí liečby bola bolesť pri pohybe (Pain on Movement, POM), čo bol primárny cieľový parameter, meraná na 100 mm vizuálnej analógovej škále (Visual Analogue Scale, VAS), u pacientov užívajúcich Voltaren Actigo Extra 25 mg znížená oproti východzie mu stavu o 45 mm, čo bolo takmer trojnásobné zníženie v porovnaní so skupinou

užívajúcou placebo (tu bolo pozorované zníženie 16 mm). Tablety Voltaren Actigo Extra 25 mg preukázali významne vyššiu účinnosť v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Už 2 hodiny po zahájení liečby sa u pacientov užívajúcich Voltaren Actigo Extra 25 mg znížila bolesť pri pohybe o 8 mm, zatiaľ čo v skupine s placebom bolo toto zníženie iba 1 mm ($p < 0,0001$).

Voltaren Actigo Extra 25 mg preukázal štatisticky významne vyššiu účinnosť pri znížení bolesti pri pohybe tiež v priebehu všetkých ďalších časových bodov štúdie, t. j. 24 a 96 hodín po zahájení liečby v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Ďalšie dôkazy účinnosti Voltarenu Actigo Extra 25 mg boli získané u podskupiny subjektov, u ktorej došlo k zníženiu bolesti pri pohybe o viac ako 50 % v porovnaní s východným stavom v priebehu 48 hodín po podaní prvej dávky lieku, k tomuto zníženiu došlo u 66% pacientov v skupine užívajúcej Voltaren Actigo Extra 25 mg, v porovnaní s 6 % pacientov v skupine užívajúcej placebo ($p < 0,0001$). Pri podávaní tabliet Voltaren Actigo Extra 25 mg teda došlo k 10-násobnému zlepšeniu hojenia v porovnaní s placebom, a to už po 48 hodinách.

Štatisticky významné rozdiely v miere spontánnej bolestivosti boli pozorované v hodnotení 2 hodiny a 4 hodiny po začatí liečby. Tieto výsledky preukazujú včasný nástup účinku Voltarenu Actigo Extra 25 mg, čo je dôležitá vlastnosť analgetickej liečby voľnopredajných liekov.

Bolo tiež preukázané, že podávanie Voltarenu Actigo Extra 25 mg účinne lieči opuchy, keďže zmenšenie opuchov v rôznych časových bodoch bolo výraznejšie a rýchlejšie v skupine liečenej Voltarenom Actigo Extra 25 mg v cm (v porovnaní s nezraneným členkom a v porovnaní s placebom. 48 hodín po začatí liečby bol opuch členka zmenšený v priemere o 0,7 cm v skupine s Voltarenom Actigo Extra 25 mg v porovnaní s 0,3 cm v skupine s placebom ($p < 0,001$). Vysoko významný rozdiel v miere zmenšenia opuchov v liečenej skupine v porovnaní s placebom (1,1 cm v skupine s Voltarenom oproti 0,6 cm v skupine s placebom) pretrvával tiež 96 hodín po začatí liečby ($p = 0,0014$).

Bol tiež preukázaný účinok liečby Voltarenom Actigo Extra 25 mg a pri normalizácii / regenerácii normálnej funkcie členka. 24 hodín po začatí liečby bolo skóre kĺbovej funkcie zlepšené v skupine s Voltarenom o 12,8 bodu, v porovnaní s iba 4,2 bodmi v skupine s placebom ($p < 0,0001$). Tento rozdiel bol tiež vysoko signifikantný 48 a 96 hodín po začatí liečby ($p < 0,0001$).

Bolo tiež preukázané, že liečba Voltarenom Actigo Extra 25 mg účinne zlepšila prah bolestivosti na dotyk (bolesť pri tlaku). 24 hodín po začatí liečby bol prah bolestivosti zlepšený v skupine s Voltarenom o 7,3 N/cm², v porovnaní s iba 3,7 N/cm² v skupine s placebom. ($p < 0,0001$). Tento rozdiel bol tiež vysoko signifikantný 48 a 96 hodín po začatí liečby ($p < 0,0001$).

Štúdia 853-P-401 tiež hodnotila spokojnosť s liečbou bolesti pri dystorzii členka. 96 hodín po začatí liečby hodnotilo 90 % pacientov liečených Voltarenom Actigo Extra mieru spokojnosti s liečbou ako dobrá, veľmi dobrá alebo výborná, v porovnaní s iba 8 % pacientov v skupine s placebom ($p < 0,0001$).

Všeobecne bolo podávanie Voltarenu Actigo Extra veľmi dobre tolerované a bezpečné.

Draselná soľ diklofenaku *in vitro* nepotláča biosyntézu proteoglykánov v chrupavke v koncentráciách, ktoré sa dosahujú u ľudí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Diklofenak sa rýchlo a úplne absorbuje. Po užití jednej 25 mg tablety nalačno sa stredná vrcholová plazmatická koncentrácia 591 µg/ml dosiahne za 35 minút (stredná hodnota t_{max}).

Rýchlosť absorpcie diklofenaku môže byť znížená pokiaľ je podaný po jedle (nižšia C_{max} , dlhší t_{max}) v porovnaní s podaním nalačno.

Pretože asi polovica diklofenaku sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou („first pass effect“), plocha pod krivkou koncentrácie po perorálnom podaní je asi polovičná ako po parenterálnom podaní rovnakej dávky.

Farmakokinetické vlastnosti sa nemenia po opakovanom podávaní. K akumulácii liečiva nedochádza, ak sa dodržia odporúčané intervaly medzi dávkami.

Distribúcia

99,7 % diklofenaku sa viaže na sérové bielkoviny, hlavne na albumín (99,4 %). Vypočítaný zdanlivý distribučný objem je 0,12 až 0,17 l/kg.

Diklofenak preniká do synoviálnej tekutiny, kde sa maximálne koncentrácie namerajú 2 až 4 hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme. Polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3 až 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme sú koncentrácie liečiva v synoviálnej tekutine vyššie ako v plazme, čo pretrváva až 12 hodín.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne ako glukuronidácia neporušenej molekuly, ale hlavne ako jednorazová a viacnásobná hydroxylácia a metoxylácia, čím vzniká niekoľko fenolických metabolitov, z ktorých sa väčšina premieňa na glukuronidové konjugáty. Dva z týchto fenolických metabolitov sú biologicky aktívne, ale v oveľa menšej miere ako diklofenak.

Eliminácia

Celkový systémový klírens diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min. Konečný polčas v plazme je 1 až 2 hodiny. Štyri metabolity, vrátane dvoch aktívnych, majú tiež kratšie plazmatické polčasy, a to 1 až 3 hodiny. Piaty metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxy-diklofenak, má oveľa dlhší plazmatický polčas. Tento metabolit je však prakticky neaktívny.

Približne 60 % podanej dávky sa vylúči močom ako glukuronidový konjugát intaktnej molekuly a ako metabolity, z ktorých väčšina sa tiež premieňa na glukuronidové konjugáty. Menej ako 1 % sa vylúči ako nezmenená látka. Zvyšok dávky sa vylúči ako metabolity žľou do stolice.

Linearita/Nelinearita

Rozsah absorpcie (AUC) je v lineárnom pomere k veľkosti dávky.

Charakteristiky u osobitných skupín pacientov

Nepozorovali sa významné rozdiely v absorpcii, metabolizme a vylučovaní liečiva v závislosti od veku.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek nemožno usudzovať z kinetiky po jednorazovom podaní pri obvyklej dávkovacej schéme na akumuláciu nezmeneného liečiva. Pri klírense kreatinínu nižšom ako 10 ml/min sú vypočítané rovnovážne hladiny hydroxymetabolitov v plazme asi 4-krát vyššie ako u zdravých jedincov. Metabolity sa však napokon vylúčia žľou.

U pacientov s chronickou hepatítidou alebo kompenzovanou cirhózou pečene sú kinetika a metabolizmus diklofenaku rovnaké ako u pacientov bez ochorenia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje zo štúdií akútnej a chronickej toxicity, ako aj zo štúdií genotoxicity, mutagenity a karcinogenity diklofenaku nepreukázali pri stanovených terapeutických dávkach osobitné riziko pre ľudí. V štandardných predklinických štúdiách na zvieratách, neboli zistené dôkazy o jeho teratogénom potenciále u myši, potkanov alebo králikov. Diklofenak nemal vplyv na fertilitu

potkanov. S výnimkou minimálnych účinkov na plod pri dávkach toxických pre matku nedošlo k ovplyvneniu prenatalného, perinatálneho a postnatálneho vývoja ich potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

stearát horečnatý
povidón
oxid kremičitý koloidný bezvodý
sodná soľ karboxymetylškrobu
kukuričný škrob
fosforečnan vápenatý

Obal tablety

mikrokryštalická celulóza
makrogol 8000
červený oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
povidón
mastenec
sacharóza

Leštidlo

makrogol 8000
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister
Papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 10 a 20 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0227/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júna 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023