

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Voltaren Actigo Extra 25 mg obalené tablety**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna obalená tableta Voltarenu Actigo Extra obsahuje 25 mg draselné soli diklofenaku.

Pomocná látka se známým účinkem: obsahuje 45,416 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Obalená tableta

Popis přípravku: Světle červené (růžové), kulaté, bikonvexní obalené tablety o průměru 7,7 mm a tloušťce 5,0 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Symptomatická léčba bolestivých stavů, jako jsou bolesti 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 obalená tableta při výskytu příznaků onemocnění, pak může následovat jedna obalená tableta každých 4 až 6 hodin podle potřeby. Během 24 hodin nemají být užívány více než 3 tablety (75 mg).

Přípravek Voltaren Actigo Extra je určený především pro krátkodobé užívání. Pacienti by neměli bez porady s lékařem užívat přípravek déle než 5 dnů k úlevě od bolesti nebo 3 dny při horečce. Pokud se stav nezlepší nebo se zhorší, má se zvážit poměr přínosu a rizika pro pacienta.

Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se vodou.

Stejně jako jiná NSAID, by měl být Voltaren Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 bod 4.4 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 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 ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) selhání (viz bod 4.4).
- Stejně jako ostatní NSAID je i diklofenak kontraindikován u pacientů se záchvatem astmatu, kopřivkou, angioedémem nebo akutní rhinitidou vzniklými na podkladě užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID.
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II - IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- 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 Actigo Extra 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 se doporučuje 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 bolesti hlavy**

Dlouhodobé užívání jakéhokoli léku proti bolesti hlavy může tuto bolest zhoršit. V případě, že k této situaci již došlo nebo je na ni podezření, měla by být léčba ukončena. Na diagnózu MOH (Medication Overuse Headache, bolest hlavy způsobená nadužíváním léků) je třeba myslet u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo v důsledku) pravidelnému užívání léků proti bolesti 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 Actigo Extra 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 komplikována 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 se doporučuje u pacientů užívajících současně přípravky, 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra 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 Actigo Extra, 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 jakéhokoliv důvodu dochází k výrazné depleci extracelulární tekutiny, např. před většími chirurgickými výkony a po takovýchto 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 stavu před léčbou.

### **Účinky na kůži**

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně Stevensova-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 Actigo Extra 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, se doporučuje kontrolovat krevní obraz.

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

### **Účinky na respirační systém (astma v anamnéze)**

Zvláštní pozornost 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 rinitidě), reakcemi na NSAID, jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edémem nebo kopřivkou, u kterých jsou tyto obtíže čtenější než u ostatních pacientů. U těchto pacientů se proto doporučuje zvláštní opatření (přípravenost k okamžité pomoci). Toto se vztahuje také na pacienty, kteří mají alergii na některou pomocnou látku projevující se např. kožní reakcí, pruritem nebo kopřivkou.

#### **Informace týkající se pomocných látek**

Voltaren Actigo Extra obalené tablety obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat.

#### **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 diklofenak zvýšit jejich plazmatickou koncentraci. Hladinu lithia v séru je třeba monitorovat.

##### **Digoxin**

Pokud je Voltaren Actigo Extra podáván s přípravky obsahujícími digoxin, může diklofenak zvýšit jejich 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 antihypertenzní 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 se doporučuje 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 léčbou nebo po léčbě methotrexátem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace methotrexátu v krvi a tím i jeho toxicity.

### **Cyklosporin**

Působením diklofenaku na renální prostaglandiny, stejně jako u jiných NSAID, 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, s ohledem na předpokládané zvýšení expozice fenytoinu.

### **Kolestipol a cholestyramin**

Tyto látky mohou způsobit opožděnou nebo sníženou absorpci diklofenaku. Proto se doporučuje 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 sulfapyrazon a vorikonazol), což může vést k výraznému zvýšení plazmatické koncentrace a expozice diklofenaku v důsledku inhibice 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, a 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.

Od 20. týdne těhotenství může užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství diklofenak podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud diklofenak užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnionem (viz výše);

matku a novorozence na konci gravidity:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je Voltaren Actigo Extra během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

### **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**

Užívání diklofenaku, stejně jako ostatních NSAID, může vést k reverzibilnímu snížení fertility ženy a nedoporučuje se proto ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou léčeny pro neplodnost, by mělo být zváženo přerušování 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.

<b>Klasifikace orgánových tříd</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Frekvence výskytu</b>	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
velmi vzácné	agranulocytóza, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), leukopenie, trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
vzácné	anafylaktické a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze a šoku, hypersezitivita
velmi vzácné	angioneurotický edém zahrnující otoky obličeje

<b>Psychiatrické poruchy</b>	
velmi vzácné	psychotické reakce, dezorientace, deprese, nespavost, noční děsy, podrážděnost
<b>Poruchy nervového systému</b>	
časté	bolest hlavy, závrať
vzácné	ospalost
velmi vzácné	cerebrovaskulární příhoda, aseptická meningitida, křeče, úzkost, poruchy paměti, třes, parestézie, dysgeuzie
<b>Poruchy oka</b>	
velmi vzácné	poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
časté	vertigo
velmi vzácné	zhoršení sluchu, tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
méně časté*	infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi
není známo	Kounisův syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
velmi vzácné	hypertenze, vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
vzácné	astma včetně dušnosti
velmi vzácné	pneumonitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
časté	zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie, abdominální bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu
vzácné	gastrointestinální krvácení, hemateméza, krvavý průjem, meléna, 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



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

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

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně ukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozkové příhody) 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](http://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 nepříspěvají k urychlené eliminaci NSAID, včetně diklofenaku, poněvadž ty jsou z velké části vázány na bílkoviny a jsou rozsáhle metabolizovány. 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 příbuzná léčiva.

**ATC kód:** M01AB05

Voltaren Actigo Extra obsahuje 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.

Obalené tablety přípravku Voltaren Actigo Extra mají rychlý nástup účinku, a proto jsou zvláště vhodné k léčbě akutních stavů.

V jedné studii distorze (podvrtnutí) kotníku (853-P-401) trvající 4 dny bylo prokázáno, že Voltaren Actigo Extra rychle a účinně ulevuje od bolesti. 2 dny po zahájení léčby byla bolest při pohybu (Pain on Movement, POM), což byl primární cílový parameter, měřená na 100 mm vizuální analogové škále (Visual Analogue Scale, VAS) u pacientů užívajících Voltaren Actigo Extra snížena oproti výchozímu stavu ( $76,6 \pm 11,1$  mm) o 45 mm, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo ke snížení oproti výchozímu stavu ( $75,5 \pm 10,5$  mm) o 16 mm. Voltaren Actigo Extra prokázal významně vyšší účinnost v porovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ).

Již 2 hodiny po zahájení léčby se u pacientů užívajících Voltaren Actigo Extra snížila bolest při pohybu o 8 mm, zatímco v placebové skupině bylo toto snížení pouze 1 mm ( $p < 0,0001$ ).

U přípravku Voltaren Actigo Extra byla prokázána statisticky významně vyšší účinnost ve snížení bolesti při pohybu také v průběhu všech dalších časových bodů studie, tj. 24 a 96 hodin po zahájení léčby ( $p < 0,0001$ ), v porovnání s placebem.

Další důkazy účinnosti přípravku Voltaren Actigo Extra byly získány u podskupiny subjektů, u které došlo ke snížení bolesti při pohybu o více než 50 % ve srovnání s výchozím stavem během 48 hodin po podání první dávky přípravku. K tomuto snížení došlo u 66 % pacientů ve skupině užívající Voltaren Actigo Extra ve srovnání s 6 % pacientů v placebové skupině ( $p < 0,0001$ ).

Statisticky významné rozdíly v míře spontánní bolestivosti byly pozorovány v hodnocení 2 hodiny a 4 hodiny po zahájení léčby. Tyto výsledky prokazují časný nástup účinku přípravku Voltaren Actigo Extra, což je důležitá vlastnost analgetické léčby.

Bylo také prokázáno, že podávání přípravku Voltaren Actigo Extra účinně léčí otoky, neboť zmenšení otoků, měřené metodou figure – of – eight, v různých časových bodech bylo výraznější a rychlejší ve skupině léčené přípravkem Voltaren Actigo Extra ve srovnání s placebem. Medián rozdílu mezi zraněným a nezraněným kotníkem před zahájením léčby byl 1,7 cm u obou skupin. 48 hodin po zahájení léčby byl otok kotníku zmenšen v průměru o 0,7 cm ve skupině s přípravkem Voltaren Actigo Extra ve srovnání s 0,3 cm ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ). Vysoce významný rozdíl v míře zmenšení otoků v léčené skupině ve srovnání s placebem (1,1 cm ve skupině s Voltaremem Actigo Extra oproti 0,6 cm ve skupině s placebem) přetrvával

také 96 hodin po zahájení léčby ( $p = 0,0014$ ).

Byl také prokázán účinek léčby přípravkem Voltaren Actigo Extra při normalizaci / regeneraci normální funkce kotníku. 24 hodin po zahájení léčby bylo skóre kloubní funkce zlepšeno ve skupině s Voltaremem Actigo Extra o 12,8 bodů v porovnání s pouze 4,2 body ve skupině s placebem ( $p < 0,0001$ ). Tento rozdíl byl taktéž vysoce signifikantní 48 a 96 hodin po zahájení léčby ( $p < 0,0001$ ).

Bylo také prokázáno, že léčba přípravkem Voltaren Actigo Extra účinně zlepšila práh bolestivosti na pohmat (bolest při tlaku). 24 hodin po zahájení léčby byl práh bolestivosti zlepšen ve skupině s Voltaremem Actigo Extra o 7,3 N/cm<sup>2</sup> ve srovnání s pouze 3,7 N/cm<sup>2</sup> ve skupině s placebem ( $p < 0,0001$ ). Tento rozdíl byl taktéž vysoce signifikantní 48 a 96 hodin po zahájení léčby ( $p < 0,0001$ ).

Studie 853-P-401 také hodnotila spokojenost s léčbou bolesti při distorzi kotníku. 96 hodin po zahájení léčby hodnotilo 90 % pacientů léčených přípravkem Voltaren Actigo Extra míru spokojenosti s léčbou jako „dobrá, velmi dobrá nebo výborná“, ve srovnání s pouze 8 % pacientů ve skupině s placebem ( $p < 0,0001$ ).

Obecně bylo podávání přípravku Voltaren Actigo Extra velmi dobře tolerováno.

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. Průměrný vrchol plazmatické koncentrace 591 ng/ml je dosažen přibližně za 35 minut (střední hodnota  $t_{max}$ ) po podání jedné obalené tablety s obsahem 25 mg nalačno. Rychlost absorpce diklofenaku může být snížena, pokud je podán po jídle (nižší  $C_{max}$ , delší  $t_{max}$ ) ve srovnání s podáním nalačno.

Polovina množství diklofenaku se metabolizuje během první pasáže játry (first pass effect), plocha pod koncentrační křivkou (AUC) je tedy o polovinu větší po perorálním podání než po parenterální aplikaci stejné dávky. Farmakokinetické vlastnosti se po opakovaném podání nemění. Nebyla zjištěna žádná kumulace léku při dodržení doporučených časových intervalů podání léku.

### 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 začíná zčásti glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavní cestou je jednorázová a mnohočetná hydroxylace a metoxylace, která vede ke vzniku několika fenolických metabolitů, z nichž většina je 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  $263 \pm 56$  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 hydroxy-metabolitů 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, mutagenicity 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 a 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**

**Jádro:** magnesium-stearát, povidon 40, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý.

**Potahová vrstva:** mikrokrytalická celuloza, makrogol 8000, červený oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171), povidon 40, mastek, sacharosa.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20 tablet.

## **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**

Haleon Czech Republic s.r.o.  
Hvězdova 1734/2c  
140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/549/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 11. 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 1. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 12. 2023