

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFADOL, 25 mg/ml,  
roztwór do wstrzykiwań lub do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 25 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml roztworu zawiera 35 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub do sporządzania roztworu do infuzji

Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Podanie domięśniowe:

Leczenie:

- zaostrzeń zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia kości i stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego;
- ostrych napadów dny;
- kolki nerkowej i wątrobowej;
- ciężkich napadów migreny;
- bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękami.

Podanie dożylnie:

- w leczeniu lub profilaktyce bólów pooperacyjnych u pacjentów pozostających w leczeniu szpitalnym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

*Dorośli*

Produkt leczniczy Difadol nie powinien być podawany dłużej niż 2 doby. W razie potrzeby leczenie może być kontynuowane tabletkami lub czopkami zawierającymi diklofenak.

W celu uniknięcia uszkodzenia nerwu lub innych tkanek w miejscu wstrzyknięcia, należy przestrzegać zaleceń dotyczących wstrzykiwania.

Produkt leczniczy stosuje się zazwyczaj w dawce 75 mg - jedna ampulka na dobę, w głębokim wstrzyknięciu w górny zewnętrzny kwadrant pośladka. Wyjątkowo, w ciężkich przypadkach (np. napad bólu kolkowego), dawka dobową może zostać zwiększona do dwóch wstrzyknięć po 75 mg, w odstępie kilku godzin (po jednym wstrzyknięciu w każdy pośladek). Można również podać jedną ampulkę 75 mg w skojarzeniu z innym produktem zawierającym diklofenak w innej postaci (tabletki, czopki), nie przekraczając dawki 150 mg na dobę.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego w napadach migreny ogranicza się do podawania 1 ampulki zawierającej 75 mg diklofenaku sodowego, najszybciej jak to możliwe, jako dawki wstępnej, a następnie jeżeli to konieczne, tego samego dnia, podawania czopków w dawce do 100 mg. Całkowita dawka podana pierwszego dnia nie powinna przekraczać 175 mg.

### **Infuzja dożylna**

Produktu leczniczego Difadol nie wolno podawać dożylnie w jednorazowym, szybkim wstrzyknięciu (bolus).

Każda ampulka produktu leczniczego Difadol przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Bezpośrednio przed rozpoczęciem infuzji produkt leczniczy Difadol należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze soli fizjologicznej lub 5% roztworze glukozy do infuzji, zbuforowanymi dwuwęglanem sodu (patrz punkt 6.6).

Zaleca się dwa sposoby podawania produktu leczniczego Difadol:

W leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu pooperacyjnego podaje się 75 mg produktu leczniczego w infuzji ciągłej przez 30 minut do 2 godzin. W razie konieczności, podanie może być powtórzone po kilku godzinach, ale nie należy przekraczać dawki 150 mg w ciągu 24 godzin.

W profilaktyce bólów pooperacyjnych, dawkę wstępną 25 mg do 50 mg należy podać po zakończeniu operacji w infuzji przez 15 minut do 1 godziny, a następnie podawać w infuzji ciągłej około 5 mg na godzinę, do maksymalnej dawki dobowej 150 mg.

### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Difadol u dzieci i młodzieży.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na diklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6)
- Ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca (patrz punkt 4.4)
- Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), produktu leczniczego Difadol nie należy stosować u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego nieżytu nosa.

Przeciwwskazania w przypadku dożylnego podawania diklofenaku sodowego:

- Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub przeciwzakrzepowych (w tym małe dawki heparyny).
- Skaza krwotoczna w wywiadzie, potwierdzone lub podejrzewane krwawienie naczyniowo-mózgowe
- Zabiegi chirurgiczne związane z dużym ryzykiem wystąpienia krwotoku
- Astma w wywiadzie

- Niewydolność nerek o średnim lub ciężkim nasileniu (stężenie kreatyniny w surowicy > 160  $\mu\text{mol/l}$ )
- Hypowolemia lub odwodnienie pacjenta

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

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się śmiercią są raportowane w przypadku wszystkich NLPZ i mogą wystąpić w każdym okresie leczenia, z objawami lub bez objawów poprzedzających i niezależnie od ciężkich powikłań dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. Powikłania te są bardziej niebezpieczne u osób w podeszłym wieku. W przypadkach, gdy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Difadol pojawi się krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, produkt leczniczy należy odstawić.

W związku z zastosowaniem NLPZ, w tym diklofenaku bardzo rzadko raportowano o ciężkich reakcjach skórnych, niektórych ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszcającym zapaleniu skóry, zespole Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (patrz punkt 4.8). U pacjentów będących w najwyższej grupie ryzyka wystąpienia tych reakcji, w większości przypadków, pojawiły się one w początkowym okresie leczenia (w pierwszym miesiącu).

Produkt leczniczy Difadol należy odstawić od razu po wystąpieniu wysypki skórnej, zmian chorobowych błony śluzowej lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, nawet wtedy, gdy produkt leczniczy nie był wcześniej stosowany.

Difadol, podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia, co wynika z właściwości farmakodynamicznych produktu leczniczego.

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

1 ml roztworu zawiera 35 mg alkoholu benzyłowego – produktu nie podawać wcześniakom lub noworodkom oraz dzieciom do 3 lat, ponieważ może on powodować zatrucia i reakcje anafilaktoidalne.

Ze względu na zawartość sodu pirosiarczynu (E 223), produkt rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

#### **Środki ostrożności**

##### *Ogólne*

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Difadol z ogólnoustrojowo działającymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak dowodów dotyczących korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego oraz potencjalnego zwiększenia działań niepożądanych.

Produkt leczniczy Difadol należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku.

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

### *Astma w wywiadzie*

U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym nieżytem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego (szczególnie gdy mają objawy podobne do objawów alergicznego nieżytu nosa) częściej niż u innych pacjentów występują zaostrzenia astmy w wyniku zastosowania NLPZ (nietolerancja leków przeciwbólowych), obrzęk Quincego lub pokrzywka. W związku z tym u tych pacjentów zaleca się szczególną ostrożność (należy umożliwić szybki dostęp do pomocy lekarskiej). Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów z alergią na inne substancje, np. pacjentów z odczynami skórными, świądem lub pokrzywką oraz u pacjentów z astmą oskrzelową, przyjmujących Difadol w postaci roztworu do wstrzykiwań, ze względu na możliwość zaostrzenia się objawów choroby.

### *Wpływ na przewód pokarmowy*

Szczególnie ostrożnie należy zalecać produkt leczniczy Difadol pacjentom z objawami wskazującymi na zaburzenia żołądka i jelit lub z wywiadem sugerującym chorobę wrzodową żołądka i (lub) jelit, krwawienia lub perforację. Tak jak w przypadku innych NLPZ, niezbędny jest ścisły nadzór lekarski (patrz punkt 4.8).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest większe w przypadku zwiększania dawek NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała ona z krwotokami lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Aby zmniejszyć ryzyko toksyczności na układ pokarmowy u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie gdy przebiegała ona z krwotokami lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać i kontynuować z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek. U tych pacjentów oraz u osób, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie leków zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego (aspiryna) lub innych leków mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit należy rozważyć leczenie skojarzone lekami osłonowymi (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem).

U pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami żołądka i jelit, szczególnie u osób w podeszłym wieku, lekarz powinien przeprowadzić wywiad w kierunku jakichkolwiek nietypowych objawów brzusznych (szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą powodować zwiększenie ryzyka powstania choroby wrzodowej lub krwawienia takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub z chorobą Crohna powinni być pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na możliwość zaostrzenia ogólnego stanu (patrz punkt 4.8).

### *Wpływ na czynność wątroby*

Ścisły nadzór medyczny jest konieczny w przypadku zalecenia produktu leczniczego Difadol pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na możliwość pogorszenia ogólnego stanu.

Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), Difadol może zwiększać aktywność jednego lub więcej enzymów wątrobowych. W trakcie długotrwałego leczenia diklofenakiem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrolowanie czynności wątroby.

Należy przerwać stosowanie diklofenaku jeśli utrzymują się lub ulegają pogorszeniu nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, wystąpią kliniczne oznaki lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby oraz inne objawy (np. eozynofilia, wysypka itp.). Może wystąpić zapalenie wątroby niepoprzedzone objawami prodromalnymi.

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

#### *Wpływ na czynność nerek*

W związku z leczeniem NLPZ odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i powstawania obrzęków, dlatego szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów: z zaburzoną czynnością serca lub nerek, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, w podeszłym wieku, jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub produkty lecznicze znacząco wpływające na czynność nerek, z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np. w fazie około- lub pooperacyjnej po dużych zabiegach chirurgicznych (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach podczas stosowania produktu leczniczego Difadol jako środek ostrożności, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Difadol zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie.

#### *Wpływ na wskaźniki hematologiczne*

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

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

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy - opisany powyżej i układ krążenia - opisany poniżej).

#### *Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg*

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować oraz wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i przez długi okres czasu może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Opisane interakcje uwzględniają także te zaobserwowane po zastosowaniu innych postaci farmaceutycznych zawierających diklofenak.

#### Lit

Difadol podawany jednocześnie z lekami zawierającymi lit może zwiększać jego stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

#### Digoksyna

Difadol podawany jednocześnie z lekami zawierającymi digoksynę może zwiększać jej stężenie w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

#### Leki moczopędne i leki zmniejszające ciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ jednoczesne stosowanie diklofenaku z lekami moczopędnymi lub lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze (np. leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, inhibitory ACE) może spowodować zmniejszenie ich działania przeciwnadciśnieniowego. Z tego względu należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Difadol jednocześnie z lekami moczopędnymi lub zmniejszającymi ciśnienie tętnicze. Z powodu

zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności, po rozpoczęciu oraz podczas leczenia skojarzonego, szczególnie po zastosowaniu leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny pacjentów należy odpowiednio nawadniać i okresowo kontrolować czynność nerek. U pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze. Podczas jednoczesnego stosowania leków oszczędzających potas należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy – 2 i kortykosteroidy

Jednoczesne podawanie diklofenaku i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kortykosteroidów może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

#### Leki przeciwzakrzepowe i leki antyagregacyjne

Należy zachować ostrożność, ponieważ jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4). Mimo, że badania kliniczne nie wskazują, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, to istnieją pojedyncze doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwotoku w przypadku skojarzonego stosowania diklofenaku i leków przeciwzakrzepowych. Dlatego zaleca się w tym przypadku ścisłą kontrolę pacjentów.

#### Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Jednoczesne stosowanie NLPZ i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny może zwiększyć ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### Leki przeciwcukrzycowe

Badania kliniczne wykazały, że diklofenak można podawać jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne.

Jednakże wystąpiły pojedyncze przypadki zarówno działania hipoglikemizującego jak i hiperglikemizującego, które spowodowały konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych w trakcie leczenia diklofenakiem. Z tego powodu monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne podczas terapii skojarzonej.

#### Metotreksat

Zaleca się ostrożność podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w czasie krótszym niż 24 godziny, przed lub po leczeniu metotreksatem, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i zwiększenie toksyczności działania tej substancji.

#### Cyklosporyna i takrolimus

Diklofenak jak i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne może zwiększyć nefrotoksyczność cyklosporyny ze względu na wpływ na prostaglandyny nerkowe. W związku z tym diklofenak powinien być podawany w dawkach mniejszych niż u pacjentów nieotrzymujących cyklosporyny. Istnieje ryzyko wystąpienia neurotoksyczności podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i takrolimusa.

#### Chinolony przeciwbakteryjne

Odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia drgawek, które mogły być spowodowane jednoczesnym stosowaniem chinolonów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

#### Mifepryston

Nie należy stosować leków niesteroidowych przeciwzapalnych przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają działanie mifeprystonu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania diklofenaku u kobiet w okresie ciąży. Z tego względu produkt leczniczy Difadol nie powinien być stosowany podczas dwóch pierwszych trymestrów ciąży, chyba że korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. Tak jak w przypadku innych NLPZ stosowanie w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane ze względu na prawdopodobieństwo zahamowania kurczliwości macicy i (lub) przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny/płodowy, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

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

### Płodność

Tak jak w przypadku innych NLPZ stosowanie diklofenaku może wpływać na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub które są w trakcie diagnozowania niepłodności należy rozważyć odstawienie diklofenaku.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci przyjmujący Difadol, u których występują zaburzenia widzenia, senność, zawroty głowy lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego powinni zaprzestać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:

często ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki).

Przedstawione poniżej działania niepożądane obejmują działania niepożądane odnotowane w przypadku diklofenaku w postaci iniekcyjnej, jak również obserwowane podczas stosowania innych postaci diklofenaku, stosowanych krótko- lub długotrwale.

### Zakażenia i zakażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: ropnie w miejscu podania.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia, anemia (w tym anemia hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza.

### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym hipotensja i wstrząs).  
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).

### Zaburzenia psychiczne

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

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.  
Rzadko: senność.

Bardzo rzadko: parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu.

#### Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy.

Bardzo rzadko: szumy uszne, zaburzenia słuchu.

#### Zaburzenia serca

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

#### Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń.

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

Rzadko: astma (w tym duszność).

Bardzo rzadko: zapalenie płuc.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja.

Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunki, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez krwawienia, lub z perforacją).

Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy (także krwotoczne oraz zaostrenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroba Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przełyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby.

Bardzo rzadko: piorunujące zapalenie wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka.

Rzadko: pokrzywka.

Bardzo rzadko: wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, choroba Schönleina-Henocha, świąd.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: podrażnienie, ból, stwardnienie w miejscu podania.

Rzadko: obrzęk, zanik tkanki w miejscu podania.

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

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Brak charakterystycznego obrazu klinicznego wynikającego z przedawkowania diklofenaku. Przedawkowanie może wywołać takie objawy jak wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunkę, zawroty głowy, szumy uszne lub drgawki. W przypadku znacznego zatrucia może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

##### Leczenie przedawkowania

Leczenie ostrego zatrucia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) zasadniczo obejmuje stosowanie środków podtrzymujących czynność ważnych dla życia narządów oraz leczenie objawowe. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań jak znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia oddychania.

Specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi nie są pomocne w przyspieszeniu eliminowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ze względu na ich dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego.

Kod ATC: M01AB05

##### Mechanizm działania

Difadol zawiera diklofenak sodowy, który jest związkiem niesteroidowym o działaniu przeciwreumatycznym, przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazano doświadczalnie, że w mechanizmie działania diklofenaku istotne znaczenie ma hamowanie biosyntezy prostaglandyn. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki.

*In vitro* diklofenak sodowy nie hamuje biosyntezy proteoglikanów w chrząstce w zakresie stężeń odpowiadających wartościom osiąganym w organizmie ludzkim.

##### Rezultat działania farmakodynamicznego

Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Difadol w chorobach reumatycznych wynika z jego właściwości przeciwzapalnych i przeciwbólowych, które warunkują wyraźne złagodzenie objawów klinicznych i subiektywnych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej.

Badania kliniczne wykazały również, że diklofenak wywiera wyraźne działanie przeciwbólowe w umiarkowanych i ciężkich stanach bólowych pochodzenia niereumatycznego. Działanie to pojawia się w przeciągu 15 do 30 minut.

Difadol wywiera również skuteczne działanie w napadach migreny.

W pourazowych lub pooperacyjnych stanach zapalnych, Difadol szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy jak i ból podczas ruchu oraz zmniejsza obrzęk powstały w wyniku stanu zapalnego i obrzęk powstały w wyniku zranienia.

W celu zmniejszenia bólu pooperacyjnego, diklofenak podany jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi pozwala znacząco zmniejszyć ich dawkę.

Produkt leczniczy Difadol w postaci roztworu do wstrzykiwań jest szczególnie przydatny w początkowym okresie leczenia stanów zapalnych i choroby zwyrodnieniowej stawów, a także stanów bólowych pochodzenia niereumatycznego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu 75 mg diklofenaku we wstrzyknięciu domięśniowym, produkt leczniczy wchłania się natychmiast i po około 20 minutach zostaje osiągnięte średnie stężenie maksymalne około 2,5 mikrograma/ml (8 mikromola/l). Ilość wchłoniętego produktu leczniczego jest zależna liniowo od wielkości dawki.

Po podaniu 75 mg diklofenaku w infuzji dożylniej w ciągu około 2 godzin, średnie stężenie maksymalne wynosi ok. 1,9 mikrograma/ml (5,9 mikromola/l). Skrócenie okresu infuzji prowadzi do uzyskania większych, maksymalnych stężeń w osoczu. Natomiast podczas dłuższej trwającej infuzji, po 3 do 4 godzinach, stężenie w osoczu osiąga plateau proporcjonalne do szybkości infuzji. Stężenie w osoczu ulega szybko zmniejszeniu po osiągnięciu stężenia maksymalnego, w przeciwieństwie do sytuacji, która ma miejsce w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego, czy podania w postaci powlekanych tabletek dojelitowych lub czopków.

Pole pod krzywą (AUC) po podaniu domięśniowym lub dożylnym jest około dwa razy większe niż po podaniu doustnym lub doodbytniczym identycznej dawki, ponieważ po podaniu doustnym lub doodbytniczym około połowa substancji czynnej jest szybko metabolizowana w wątrobie (efekt "pierwszego przejścia").

Podczas ponownego podania produktu leczniczego jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną. Jeżeli zalecane przerwy w sposobie dawkowania są zachowane, nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego w organizmie.

### Dystrybucja

Diklofenak łączy się z białkami osocza w 99,7%, głównie z albuminami (99,4%).

Objętość dystrybucji ocenia się na 0,12 do 0,17 l/kg.

Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie maksymalne stężenie występuje po 2 do 4 godzinach od osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi 3 do 6 godzin. Po dwóch godzinach od osiągnięcia wartości maksymalnych w osoczu krwi, wartości stężenia substancji czynnej w płynie maziowym są już większe niż w osoczu i pozostają większe przez 12 godzin.

### Biotransformacja

Biotransformacja diklofenaku obejmuje częściowo glukuronizację niezmienną cząsteczki, lecz diklofenak ulega przede wszystkim pojedynczej lub wielokrotnej hydroksylacji i metoksylacji, w wyniku czego powstaje kilka pochodnych fenolowych (3'-hydroksy-, 4'-hydroksy-, 5-hydroksy-, 4',5-dwuhydroksy- i 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak), z których większość ulega przekształceniu do połączeń glukuronidowych. Dwie spośród pochodnych fenolowych wykazują aktywność biologiczną, chociaż w znacznie mniejszym zakresie niż diklofenak.

### Wydalenie

Całkowity, ogólnoustrojowy klirens osoczowy diklofenaku wynosi  $263 \pm 56$  ml/min (średnia wartość  $\pm$  SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa aktywne, mają również krótki okres półtrwania 1 do 3 godzin. Jeden metabolit, 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak, ma znacznie dłuższy okres półtrwania, ale jest on praktycznie nieaktywny. Około 60% podanej dawki ulega wydaleniu w moczu w postaci sprzężonych z glukuronidami niezmiennych cząsteczek i metabolitów, z których większość również ulega przekształceniu do glukuronidów. Mniej niż 1% produktu leczniczego ulega wydaleniu w postaci niezmienną. Pozostała część dawki ulega eliminacji w postaci metabolitów z żółcią w kale.

### Dane dotyczące pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych, zależnych od wieku, różnic we wchłanianiu, metabolizmie i wydalaniu diklofenaku. Jednakże u kilku pacjentów w podeszłym wieku 15 minutowa infuzja dożylna powodował wyższe o 50% stężenie w osoczu krwi, niż należałoby tego oczekiwać na podstawie wyników uzyskanych u młodych, zdrowych osób.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek badania dotyczące kinetyki pojedynczej dawki, z zastosowaniem typowego schematu dawkowania, nie wskazują na występowanie kumulacji niezmienionej substancji czynnej. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 10 ml/min, stężenia hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu krwi obliczone w stanie równowagi dynamicznej są około 4 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Metabolity są jednak ostatecznie wydalane z żółcią.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby, kinetyka i metabolizm diklofenaku są takie same jak u pacjentów bez chorób wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, pochodzące z badań toksyczności ostrej i po podaniu dawki wielokrotnej, jak również badania genotoksyczności, mutagenności i rakotwórczości z zastosowaniem diklofenaku w dawkach terapeutycznych nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka. Brak danych dotyczących wpływu diklofenaku na działanie teratogenne u myszy, szczurów lub królików. Diklofenak nie wpływa na płodność szczurów będących w okresie rozrodczym. Rozwój przed-, około- i poporodowy potomstwa nie został zaburzony.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy  
Mannitol  
Alkohol benzylowy  
Sodu pirosiarczyn (E 223)  
Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Difadol nie należy mieszać z innymi roztworami przeznaczonymi do wstrzykiwań.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

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

5 ampulek o pojemności 5 ml zawierających po 3 ml roztworu w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Difadol można podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w górny zewnętrzny kwadrant pośladka oraz w powolnej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu produktu leczniczego zgodnie z poniższymi wskazówkami.

W zależności od wymaganego czasu trwania infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2) należy mieszać od 100 ml do 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy z roztworem dwuwęglanu sodu do iniekcji z opakowania otwartego bezpośrednio przed użyciem (0,5 ml roztworu 8,4% lub 1 ml roztworu 4,2% lub odpowiednią objętość roztworu o innym stężeniu). Do uzyskanego roztworu należy dodać zawartość jednej ampułki produktu leczniczego Difadol. Można stosować tylko roztwory przezroczyste, wolne od zmętnienia lub nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Rozcieńczenie należy przygotowywać bezpośrednio przed rozpoczęciem podawania produktu Difadol w infuzji.

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

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 10602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.  
Data przedłużenia pozwolenia: 04.06.2008 r.

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