

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ALMIRAL
75 mg/3 ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka injekčného roztoku (3 ml) obsahuje 75 mg sodnej soli diklofenaku.

Pomocné látky so známym účinkom: benzylalkohol 52,35 mg/ml, disiričitan sodný 0,5 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný injekčný roztok v ampulke z tmavého skla.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intramuskulárna injekcia

Liečba:

- exacerbácií zápalových a degeneratívnych foriem reumatizmu: reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, osteoartrózy, spondylartritídy, bolestivých syndrémov chrbtice, mimokĺbového reumatizmu
- akútnych záchvatov dny
- obličkovej a žľazníkovej koliky
- poúrazovej a pooperačnej bolesti, zápalu a opuchu
- ťažkých záchvatov migrény.

Intravenózna infúzia

- Liečba alebo prevencia pooperačnej bolesti u hospitalizovaných pacientov.

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

Injekčný roztok ALMIRAL sa nemá podávať viac ako dva dni. Ak je to potrebné, v liečbe sa môže pokračovať tabletami alebo čapíkmi ALMIRAL.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na dávku liečiva nie sú ampulky injekčného roztoku ALMIRAL vhodné pre deti a dospelých.

Geriatrická populácia (pacienti vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časť 4.4).

Význačné kardiovaskulárne rizikové faktory

Pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení majú byť liečení liekom ALMIRAL iba po starostlivom zvážení a iba pri dávkach ≤ 100 mg denne, ak po úvodnej liečbe injekčným roztokom ALMIRAL pokračuje liečba dlhšie ako 4 týždne (napr. ALMIRAL tablety) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

ALMIRAL je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcimi obličkami (pozri časť 4.3). u pacientov s poruchou funkciou obličiek neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

ALMIRAL je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcou pečeňou (pozri časť 4.3). u pacientov s poruchou funkciou pečene neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Intramuskulárna injekcia

Nasledujúce pokyny pre podanie intramuskulárnej injekcie sa musia dodržať, aby sa predišlo poškodeniu nervu alebo iného tkaniva v mieste podania.

Zvyčajná dávka je jedna 75 mg ampulka denne, ktorá sa podáva hlbokou intragluteálnou injekciou do horného vonkajšieho kvadrantu. v ťažkých prípadoch (napr. pri kolike) sa môže denná dávka výnimočne zvýšiť na dve 75 mg injekcie denne, oddelené niekoľkohodinovým intervalom (jedna injekcia do každého sedacieho svalu). Alternatívou je kombinácia jednej 75 mg ampulky s inými liekovými formami lieku ALMIRAL (napr. tabletami) až do celkovej maximálnej dennej dávky 150 mg.

Pri záchvatoch migrény sú klinické skúsenosti obmedzené na začiatkové použitie jednej 75 mg ampulky podanej čo najskôr, po ktorej nasleduje liečba čapíkmi až do dávky 100 mg v ten istý deň, ak je to potrebné. Celková dávka v prvý deň nemá prekročiť 175 mg.

Intravenózna infúzia

Injekčný roztok ALMIRAL sa nesmie podať intravenóznou injekciou ako bolus.

Bezprostredne pre začatím intravenózneho infúzie sa injekčný roztok ALMIRAL musí zriediť 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo 5 % infúznym roztokom glukózy pufrovaným hydrogénuhlíčanom sodným podľa pokynov uvedených nižšie.

Odporúčajú sa dva alternatívne dávkovacie režimy injekčného roztoku ALMIRAL:

Na liečbu stredne silnej až silnej pooperačnej bolesti sa má podať 75 mg kontinuálnou infúziou trvajúcou 30 minút až 2 hodiny. Ak je to potrebné, liečba sa môže po niekoľkých hodinách zopakovať, ale dávka nemá prekročiť 150 mg počas obdobia 24 hodín.

Na prevenciu pooperačnej bolesti sa má po chirurgickom zákroku podať začiatková dávka 25 mg až 50 mg infúziou trvajúcou 15 minút až 1 hodinu, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia s rýchlosťou približne 5 mg/hod až do maximálnej dennej dávky 150 mg.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo, disiričitan sodný alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Aktívny vred žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforácia.
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v spojitosti s predošlou liečbou nesteroidnými antiflogistikami v anamnéze (pozri časť 4.4 a 4.8). Anamnéza alebo aktívny peptický vred/krvácanie (dve alebo viac zreteľných epizód s preukázanou ulceráciou alebo krvácaním).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Zlyhanie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).
- Tak ako iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID), ALMIRAL je kontraindikovaný aj u pacientov, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID vyvolali záchvaty astmy, urtikáriu alebo akútnu rinitídu (pozri časť 4.4 a 4.8).
- Preukázané kongestívne zlyhanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Je potrebné prísne dodržiavať pokyny pri podávaní vnútro svalovej injekcie, aby sa predišlo nežiaducim udalostiam na mieste vpichu, ktoré môžu viesť k svalovej slabosti, svalovej paralýze, hypoestézii, embolii cutis medicamentosa (Nicolauov syndróm) a nekróze v mieste vpichu.

Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené po intramuskulárnom podaní diklofenaku vrátane nekrózy v mieste vpichu a embolia cutis medicamentosa, známej aj ako Nicolauov syndróm (najmä po neúmyselnom subkutánnom podaní). Počas intramuskulárneho podania diklofenaku sa má dodržať vhodný výber ihly a injekčná technika (pozri časť 4.2 a/alebo 6.6 podľa potreby).

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, s varovnými symptómami alebo závažnými gastrointestinálnymi udalosťami v anamnéze, alebo bez nich. Všeobecne mávajú závažnejšie následky u starších pacientov. Ak sa gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia vyskytnú u pacientov, ktorí dostávajú ALMIRAL, liek sa má vysadiť.

Kožné reakcie

Závažné kožné reakcie, niektoré smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy, boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s použitím NSAID vrátane lieku ALMIRAL (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. ALMIRAL sa má vysadiť pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivosti.

Tak ako pri iných NSAID v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivosti 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.

Disiričitan sodný v injekčnom roztoku môže vyvolať ojedinelé závažné reakcie z precitlivosti a bronchospazmus.

Maskovanie príznakov infekcie

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

Injekčný roztok ALMIRAL nesmie byť podaný predčasne narodeným deťom a novorodencom. u dojčiat a detí do 3 rokov môže benzylalkohol vyvolať toxické a anafylaktoidné reakcie.

Bezpečnostné opatrenia

Všeobecné

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

Interakcie s NSAID

Z dôvodu nežiaducich účinkov je potrebné vyhnúť sa súčasnému použitiu lieku ALMIRAL a systémových NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (pozri časť 4.5).

Geriatrická populácia

Z principiálnych medicínskych dôvodov sa vyžaduje opatrnosť u starších pacientov. Predovšetkým chorľavým starším pacientom alebo pacientom s nízkou telesnou hmotnosťou sa odporúča podávať najnižšiu účinnú dávku.

Existujúca astma

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, zdurením nosovej sliznice (t.j. nosovými polypmi), chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo chronickými infekciami dýchacej sústavy (najmä ak sú spojené so symptómami podobnými alergickej nádche), sú reakcie na NSAID ako exacerbácie astmy (tzv. intolerancia na analgetiká/aspirínová astma), angioneurotický edém alebo urtikária častejšie ako u iných pacientov. Preto sa u takýchto pacientov odporúčajú osobitné bezpečnostné opatrenia (pripravenosť na urgentný zásah). Platí to aj pre pacientov s alergickými reakciami na iné látky, napr. s kožnými reakciami, pruritom alebo urtikáriou.

Odporúča sa postupovať zvlášť opatrne, keď sa ALMIRAL podáva parenterálne pacientom s bronchiálnou astmou, pretože môže dôjsť k exacerbácii symptómov.

Gastrointestinálne účinky

Tak ako pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, je nevyhnutné starostlivé sledovanie a mimoriadne opatrný prístup, keď sa ALMIRAL predpisuje pacientom so symptómami poukazujúcimi na gastrointestinálne ochorenia alebo s anamnestickými údajmi naznačujúcimi ulceráciu žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforáciu (pozri časť 4.8). Riziko gastrointestinálneho krvácania je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID a u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou.

U starších ľudí je zvýšená frekvencia nežiaducich účinkov na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, 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.

Kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo misoprostolom) sa má uvážiť u týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí potrebujú súčasne užívať lieky obsahujúce nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA), alebo iné lieky, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko.

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší, majú ohlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v bruchu (zvlášť gastrointestinálne krvácanie). Opatrnosť sa odporúča u pacientov súčasne používajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, napr. systémové kortikosteroidy, antikoagulancia, antitrombocytárne látky alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.5).

Starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť sa vyžadujú aj u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (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

Vhodné monitorovanie a usmernenie sa vyžaduje u pacientov s hypertenziou a/alebo závažným zlyhaním srdca (NYHA-I), pretože v súvislosti s terapiou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Liečba s NSAID, vrátane diklofenaku, obzvlášť liečba vysokými dávkami (150 mg/deň) a dlhodobá liečba môže byť spojená s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda). Pre zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod počas užívania NSAID, najmä u pacientov s rizikovými faktormi, sa má používať najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

Pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca (NYHA-I) a pacienti so signifikantnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musia byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení a iba pri dávkach ≤ 100 mg denne, ak po úvodnej liečbe injekčným roztokom ALMIRAL pokračuje liečba dlhšie ako 4 týždne (napr. ALMIRAL tablety).

Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa zvyšujú s dávkou a trvaním expozície, trvanie liečby má byť čo najkratšie a účinná denná dávka čo najnižšia. Pacientova potreba úľavy od symptómov a odpoveď na liečbu sa musí periodicky prehodnocovať ak po úvodnej liečbe injekčným roztokom ALMIRAL pokračuje liečba dlhšie ako 4 týždne (napr. ALMIRAL tablety).

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

Účinky na pečeň

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

Tak ako pri iných NSAID aj pri diklofenaku sa môžu zvýšiť hodnoty jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Pri dlhodobej liečbe liekom ALMIRAL (napr. vo forme tabliet) sa ako preventívne opatrenie odporúča pravidelne kontrolovať funkciu pečene. Ak pretrvávajú alebo sa zhoršujú abnormálne hodnoty testov funkcie pečene, ak vzniknú klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na ochorenie pečene, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), ALMIRAL sa má vysadiť. Hepatitída môže vzniknúť pri použití diklofenaku bez prodromálnych symptómov.

Opatrnosť je potrebná pri podaní lieku ALMIRAL pacientom s hepatickou porfýriou, pretože ALMIRAL môže vyvolať záchvat.

Účinky na obličky

Pretože sa v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku, zaznamenala retencia tekutiny a edémy, mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so zhoršenou funkciou srdca alebo obličiek, hypertenziou v anamnéze, u starších pacientov, u pacientov súčasne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek, a u pacientov s podstatným znížením extracelulárneho objemu akejkoľvek etiológie, napr. pred alebo po veľkých chirurgických zákrokoch (pozri časť 4.3). Keď sa ALMIRAL podáva v takýchto prípadoch, odporúča sa ako preventívne opatrenie monitorovať funkciu obličiek. Po ukončení liečby normálne nasleduje zotavenie na stav pred liečbou.

Hematologické účinky

Tak ako pri iných NSAID, pri dlhodobej liečbe liekom ALMIRAL sa odporúča monitorovanie krvného obrazu.

Tak ako iné NSAID, ALMIRAL môže dočasne inhibovať agregáciu trombocytov. Pacientov s poruchami zrážavosti krvi je potrebné starostlivo sledovať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie zahŕňajú interakcie pozorované pri injekčnom roztoku ALMIRAL a/alebo iných liekových formách diklofenaku.

Zaznamenané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

Silné inhibitory CYP2C9: Pri predpisovaní diklofenaku spolu so silnými inhibítormi CYP2C9 (ako napr. vorikonazol) sa odporúča opatrnosť, pretože pre inhibíciu metabolizmu diklofenaku môže dôjsť k výraznému zvýšeniu jeho maximálnych plazmatických koncentrácií a expozícii diklofenaku.

Lítium: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie lítia v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu lítia.

Digoxín: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie digoxínu v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu digoxínu.

Diuretiká a antihypertenzíva: Tak ako iné NSAID, diklofenak pri súčasnom použití s diuretikami alebo antihypertenzívami (napr. betablokátormi, inhibítormi ACE) 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 vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity sa má uvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch najmä pri diuretikách a inhibítoroch ACE (pozri časť 4.4).

Lieky spôsobujúce hyperkaliémiu: Súčasné podávanie s liekmi šetriacimi draslík, cyklosporínom, takrolimom alebo trimetoprimom môže zvýšiť hladinu draslíka v sére, preto je potrebné ju často kontrolovať (pozri časť 4.4).

Chinolónové antibakteriálne liečivá: Vyskytli sa ojedinelé hlásenia o záchvatoch kŕčov, ktoré môžu byť vyvolané súčasným použitím chinolónov a NSAID.

Predpokladané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

Iné NSAID a kortikosteroidy: Súčasné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID alebo kortikosteroidov môže zvýšiť výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a protidoštičkové lieky: Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania. Aj keď z klinických výskumov nevyplýva, že diklofenak ovplyvňuje účinok antikoagulancií, u pacientov užívajúcich súbežne diklofenak a antikoagulancií boli hlásené prípady zvýšeného rizika krvácania. Preto sa odporúča pozorné sledovanie takýchto pacientov.

Selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): Súčasné 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 hypoglykemické aj hyperglykemické účinky, ktoré si vyžiadali zmenu dávkovania antidiabetík počas liečby diklofenakom. Preto sa ako bezpečnostné opatrenie počas súčasnej liečby odporúča monitorovať hladinu glukózy v krvi.

Metotrexát: Diklofenak môže inhibovať v tubuloch obličiek klírens metotrexátu a tým zvýšiť jeho hladinu. 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 sa používajú u pacientov, ktorí nedostávajú cyklosporín.

Fenytoín: Pri súbežnom použití fenytoínu s diklofenakom sa odporúča monitorovanie koncentrácie fenytoínu v plazme vzhľadom na očakávané zvýšenie expozície fenytoínu.

Kolestipol a kolestyramín: Tieto liečivá môžu spôsobiť oneskorenú alebo zníženú absorpciu diklofenaku. Diklofenak sa preto odporúča podávať jednu hodinu pred alebo 4 – 6 hodín po podaní kolestipolu/kolestyramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %.

Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšenie pre- a postimplantačných strát a embryu-fetálnu letalitu.

Okrem toho bola po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám v období organogenézy zaznamenaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie diklofenaku 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. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto diklofenak nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak diklofenak užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a trvanie liečby čo najkratšie. Po expozícii diklofenaku 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 diklofenakom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

u matky a novorodenca na konci tehotenstva spôsobiť:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je diklofenak kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Tak ako iné NSAID, diklofenak v malých množstvách prestupuje do materského mlieka. Preto sa diklofenak nemá podávať v období dojčenia, aby sa zabránilo nežiaducemu účinku na dojča (pozri časť 5.2).

Fertilita

Tak ako iné NSAID, použitie diklofenaku môže zhoršiť 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 zvážiť vysadenie diklofenaku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas používania lieku ALMIRAL vyskytnú poruchy videnia, závraty, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy CNS, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s používaním NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Nežiaduce reakcie (tabuľka 1) z klinických skúšaní a/alebo spontánných hlásení a prípadov z literatúry sú zoradené podľa tried orgánových systémov konvencie MedDRA. v rámci každej triedy sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. v rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti, pričom sú rozdelené do nasledujúcich skupín podľa konvencie CIOMS III: veľmi časté (>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).

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú nežiaduce účinky hlásené pri injekčnom roztoku ALMIRAL a/alebo iných liekových formách diklofenaku, pri krátkodobom alebo dlhodobom používaní.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé:	Absces v mieste podania injekcie
Neznáme:	Nekróza v mieste vpichu
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Trombocytopénia, leukopénia, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Precitlivosť, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku)
Veľmi zriedkavé:	Angioneurotický edém (vrátane edému tváre)
Psychické poruchy	
Veľmi zriedkavé:	Dezorientácia, depresia, nespavosť, zlé sny, podráždenosť, psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Zriedkavé:	Somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Parestézie, zhoršenie pamäti, kŕče, úzkosť, tremor, aseptická meningitída, dysgeúzia, cerebrovaskulárna príhoda
Poruchy oka	
Veľmi zriedkavé:	Zhoršenie zraku, neostre videnie, diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Veľmi zriedkavé:	Tinitus, zhoršenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté*:	Infarkt myokardu, srdcové zlyhanie, palpitácie, bolesť na hrudi
Neznáme:	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	

Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia, vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	Astma (vrátane dyspnoe)
Veľmi zriedkavé:	Pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, flatulencia, znížená chuť do jedla
Zriedkavé:	Gastritída, gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvavá hnačka, meléna, vred žalúdka alebo dvanástnika (s krvácaním alebo perforáciou alebo bez nich)
Veľmi zriedkavé:	Kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy a exacerbačie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída, ezofágové poruchy, pablanovité ochorenie čriev, pankreatitída
Neznáme	Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie hodnôt aminotransferáz
Zriedkavé:	Hepatitída, žltáčka, porucha funkcie pečene
Veľmi zriedkavé:	Fulminantná hepatitída, nekróza pečene, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém
Zriedkavé:	Urtikária
Veľmi zriedkavé:	Bulózna dermatitída, ekzém, erytém, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída, alopecia, reakcie z fotosenzitivity, purpura, Henochova-Schonleinova purpura, pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi zriedkavé:	Akútne zlyhanie obličiek, hematuria, proteinúria, nefrotický syndróm, tubulointersticiálna nefritída, nekróza obličkovej papily
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Reakcia v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, indurácia v mieste podania injekcie
Zriedkavé:	Edém, nekróza v mieste podania injekcie
Neznáme	Embolia cutis medicamentosa (Nicolauov syndróm)

* frekvencia na základe údajov z dlhodobej liečby pri vysokých dávkach (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, hnačka, závraty, tinitus alebo kŕče. Pri závažnej otrave je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene.

Terapeutické opatrenia

Liečba 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 nútená diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nepomáhajú pri eliminácii NSAID, vrátane diklofenaku, vzhľadom na ich vysoký podiel viazaný na bielkoviny a rozsiahly metabolizmus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antireumatiká, nesteroidové, deriváty kyseliny octovej a príbuzné látky, ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku

ALMIRAL obsahuje sodnú soľ diklofenaku, nesteroidovú zlúčeninu s výraznými antireumatickými, antiflogistickými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Experimentálne dokázaná inhibícia biosyntézy prostaglandínov sa považuje za základnú zložku jeho mechanizmu účinku. Prostaglandíny zohrávajú dôležitú úlohu pri patogenéze zápalu, bolesti a horúčky.

Sodná soľ diklofenaku in vitro nepotláča biosyntézu proteoglykanov v chrupavke v koncentráciách, ktoré sa dosahujú v ľudskom organizme.

Farmakodynamické účinky

Pri reumatických ochoreniach vyvolávajú protizápalové a analgetické vlastnosti diklofenaku klinickú odpoveď, pre ktorú je charakteristické výrazné zmiernenie príznakov a prejavov, ako je bolesť v kľude a bolesť pri pohybe, ranná stuhnutosť a opuch kĺbov, ako aj zlepšenie funkcie.

Zistilo sa tiež, že ALMIRAL má výrazný analgetický účinok pri stredne silnej a silnej bolesti iného ako reumatického pôvodu, s nástupom účinku za 15 až 30 minút.

Preukázalo sa tiež, že ALMIRAL má priaznivý účinok pri záchvatoch migrény.

Pri poúrazových a pooperačných zápalových stavoch ALMIRAL rýchlo zmiernuje bolesť v kľude aj bolesť pri pohybe a znižuje zápalový opuch a edém rany.

Ak sa používa súčasne s opioidmi na liečbu pooperačnej bolesti, ALMIRAL významne znižuje potrebu opioidov.

Injekčný roztok ALMIRAL je zvlášť vhodný na začiatočnú liečbu zápalových a degeneratívnych reumatických ochorení a na liečbu bolestivých stavov vyvolaných zápalom iného ako reumatického pôvodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní 75 mg diklofenaku intramuskulárnou injekciou nastupuje absorpcia okamžite a priemerné maximálne koncentrácie v plazme, asi 2,5 µg/ml (8 µmol/l), sa dosiahnu asi po 20 minútach.

Keď sa 75 mg diklofenaku podá intravenóznou infúziou trvajúcou 2 hodiny, sú priemerné maximálne koncentrácie v plazme asi 1,9 µg/ml (5,9 µmol/l). Kratšie trvanie infúzie má za následok vyššie maximálne koncentrácie v plazme, zatiaľ čo dlhšími infúziami sa dosiahne koncentračné plató, ktoré je

úmerné rýchlosti infúzie po 3 až 4 hodinách. Naproti tomu plazmatické koncentrácie rýchlo klesajú po dosiahnutí maximálnych hladín po intramuskulárnej injekcii alebo po podaní gastrorezistentných tabliet.

Plocha pod krivkou koncentrácie (AUC) po intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní je asi dvojnásobná ako po perorálnom alebo rektálnom podaní, pretože pri perorálnom alebo rektálnom podaní sa asi polovica liečiva metabolizuje pri prvom prechode pečeňou.

Farmakokinetika sa nemení po opakovanom podávaní. Pri dodržaní odporúčaných intervalov medzi dávkami nedochádza k akumulácii.

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. Zdanlivý polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3 až 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme sú koncentrácie liečiva už vyššie v synoviálnej tekutine ako v plazme a zostávajú vyššie až 12 hodín.

Nízke hladiny diklofenaku (100 ng/ml) sa zaznamenali v materskom mlieku jednej dojčiacej matky. Odhadovaná dávka užitá dojčiacim dieťaťom predstavuje dávku 0,03 mg/kg/deň.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne ako glukuronidácia neporušenej molekuly, ale hlavne ako jednorazová a viacnásobná hydroxylácia a metoxylácia, čím vzniká niekoľko fenolických metabolitov (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak), 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 (priemerná hodnota \pm SD). 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. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak, 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

Množstvo absorbovaného liečiva je lineárne úmerne podanej dávke.

Charakteristika u osobitných skupín pacientov

Nepozorovali sa významné rozdiely v absorpcii, metabolizme a vylučovaní závislé od veku. u niekoľkých starších pacientov však mala intravenózna infúzia trvajúca 15 minút za následok plazmatické koncentrácie o 50 % vyššie, než aké sa očakávali na základe údajov získaných u mladých zdravých jedincov.

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 získané zo štúdií akútnej a chronickej toxicity, ako aj zo štúdií genotoxicity, mutagenity a karcinogenity diklofenaku nepreukázali pri predpokladaných terapeutických dávkach osobitné riziko pre ľudí. Na základe obvyklých predklinických štúdií u zvierat neboli zistené dôkazy o teratogénnom potenciále u myší, potkanov alebo králikov.

Diklofenak nemal vplyv na fertilitu potkanov. s výnimkou minimálnych fetálnych účinkov pri dávkach toxických pre matku neovplyvnil diklofenak prenatálny, perinatálny a postnatálny vývoj ich potomstva.

Podávanie NSAID (vrátane diklofenaku) brzdilo u králikov ovuláciu, u potkanov implantáciu a placentáciu a viedlo k predčasnému uzatvoreniu *ductus arteriosus* u tehotných potkaních samíc. Dávky toxické pre matku boli u potkanov spájané s dystóciou, predĺženou gestáciou, zníženým prežívaním plodu a retardáciou vnútro maternicového rastu. Mierne účinky diklofenaku na reprodukčné parametre, pôrod a konstrikcii *ductus arteriosus* in utero sú následkom farmakologických účinkov tejto triedy inhibítorov syntézy prostaglandínov (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol
benzylalkohol
formaldehysulfoxylát sodný
hydroxid sodný
disiričitan sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Injekčný roztok lieku ALMIRAL sa smie miešať len s injekčnými roztokmi ako je fyziologický roztok s pridaným hydrogénuhličitanom sodným alebo roztok 5 % glukózy s pridaným hydrogénuhličitanom sodným, ktorý slúži ako aditívum. Pokiaľ by boli použité roztoky bez hydrogénuhličitanu sodného, mohlo by to viesť k vzniku presýteného roztoku, a tým k možnosti tvorby kryštálov alebo precipitácii. Preto sa nesmú použiť iné ako tieto odporúčené roztoky.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, chráňte pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z hnedého skla, PVC zásobník uzavretý PE fóliou, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia: 1 x 3 ml/75 mg, 5 x 3 ml/75 mg, 10 x 3 ml/75 mg, 100 x 3 ml/75 mg
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Injekčný roztok ALMIRAL sa má podať buď intramuskulárne hlbokou intragluteálnou injekciou do horného vonkajšieho kvadrantu, alebo intravenózne pomalou infúziou po zriedení podľa nasledujúcich pokynov. Každá ampulka je len na jednorazové použitie. Roztok sa ma použiť okamžite po otvorení ampulky. Nespotrebovaný obsah ampulky sa má zlikvidovať.

Riedenie i.v. infúzie

V závislosti na predpokladanej dobe infúzie sa zmieša 100 až 500 ml fyziologického roztoku (0,9 % alebo 5 % -ný roztok glukózy s injekčným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (0,5 ml 8,4 % alebo 1,0 ml 4,2 %), ktorý sa odobral z čerstvo otvoreného roztoku. k tomuto roztoku sa pridá obsah 1 ampulky (3 ml) lieku ALMIRAL. Použiť sa smie len číry roztok, ak sa objavia kryštáliky alebo precipitácia, infúzia sa nesmie použiť.

Infúzia sa podáva okamžite po jej príprave. Infúzia sa nesmie skladovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0132/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. septembra 1993

Dátum posledného predĺženia: 19. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023