

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolmina 75 mg/3 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule obsahuje 75 mg sodné soli diklofenaku ve 3 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna ampule (3 ml) obsahuje benzylalkohol 120 mg; disiřičitan sodný (E223) a 8,79 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok bez mechanických nečistot.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intramuskulární injekce jsou určeny k terapii akutní bolesti u následujících indikací:

- Exacerbace zánětlivých a degenerativních forem revmatismu: revmatoidní artritida, osteoartróza, spondylartritida (včetně ankylozující spondylitidy), bolestivé vertebrogenní syndromy, mimokloubní revmatismus.
- Akutní záchvaty dny.
- Posttraumatické a pooperační bolestivé stavy, záněty a otoky.
- Biliární a renální kolika.
- Těžké záchvaty migrény.

Intravenózní infuze jsou určeny k léčbě nebo prevenci pooperačních bolestivých stavů při hospitalizaci.

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 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Dávkování

Obecná populace

Přípravek Dolmina se nedoporučuje podávat déle než dva dny; je-li to nutné, dále se v léčbě pokračuje perorální formou diklofenaku. Obvyklá dávka je 75 mg/den, u těžkých případů 150 mg/den.

Způsob podání

Intramuskulární injekce

Aby se zabránilo poškození nervu nebo jiných tkání v místě injekce, je nutné dodržovat níže uvedená opatření.

Zpravidla se aplikuje jedna ampulka denně (75 mg), formou injekce hluboko intramuskulárně do horního zevního kvadrantu gluteálního svalu. U těžkých případů (např. kolika) může být výjimečně zvýšena denní dávka na 2 ampule po 75 mg, a to odděleně, každá injekce do jiného hýžďového svalu v intervalu několika hodin mezi jednotlivými aplikacemi. Jako alternativní řešení je možné kombinovat jednu ampuli Dolmina (75 mg) s ostatními lékovými formami diklofenaku až do celkové maximální dávky 150 mg.

Při záchvatech migrény je klinická zkušenost omezena na podání 1 ampule (75 mg) co nejdříve a pokud to stav pacienta vyžaduje, podávat dále perorální formy a to až do dávky 100 mg za den. První den nesmí celková dávka překročit 175 mg.

Intravenózní infuze

Přípravek Dolmina se nesmí podávat ve formě intravenózního bolusu.

Infuze musí být připravena bezprostředně před aplikací. Přípravek Dolmina se smí ředit pouze 0,9% fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukosy, pufrovanými bikarbonátem sodným (viz bod 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním).

Doporučují se dvě alternativní dávkovací schémata:

K *léčbě* středně těžkých a těžkých pooperačních bolestivých stavů se podává infuzí 75 mg diklofenaku infuzí kontinuálně po dobu 30 minut až 2 hodin. Je-li to nezbytné, je možné za několik hodin dávku opakovat, ale celková dávka by neměla překročit dávku 150 mg za 24 hodin.

K *prevenci* pooperačních bolestivých stavů, se doporučuje ihned po operačním výkonu aplikovat nárazovou dávku 25 až 50 mg v intervalu 15 minut až 1 hodiny a následnou kontinuální infuzí 5 mg/hodinu až do maximální doporučené denní dávky 150 mg diklofenaku.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vzhledem k síle přípravku není přípravek Dolmina určen k léčbě dětí a dospívajících.

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod. 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Dolmina je kontraindikován u pacientů se selháním ledvin (viz bod 4.3 Kontraindikace).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Dolmina pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Dolmina je kontraindikován u pacientů se selháním jater (viz bod 4.3 Kontraindikace).

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny zvláštní studie, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávky. Při podávání přípravku Dolmina pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutná obezřetnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, disiričitan sodný nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní gastrointestinální krvácení, ulcerace, perforace (viz body 4.4 a 4.8).
- Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).
- Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- Závažné srdeční selhání.
- Selhání jater nebo ledvin (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Stejně tak jako u ostatních nesteroidních antirevmatik (NSA) je i přípravek Dolmina
- kontraindikován u pacientů se záchvaty astmatu, urtikarie nebo akutní rinitidy, vzniklých na podkladě podávání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je nutné striktně dodržovat pokyny pro podání intramuskulární injekce, aby se předešlo nežádoucím příhodám v místě vpichu, které mohou mít za následek svalovou slabost, svalovou paralýzu, hypestezii, embolia cutis medicamentosa (Nicolauův syndrom) a nekrózu v místě vpichu.

Reakce v místě aplikace

Po intramuskulárním podání diklofenaku byly hlášeny reakce v místě aplikace, včetně nekrózy v místě aplikace a embolia cutis medicamentosa, známé také jako Nicolauův syndrom (zejména po neúmyslném subkutánním podání). Během intramuskulárního podání diklofenaku je třeba dodržovat správný výběr jehly a injekční techniku (viz bod [4.2 a/nebo 6.6 podle potřeby]).

Gastrointestinální účinky

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

Obecně mají vážnější následky u starších pacientů. Jestliže se u pacientů léčených přípravkem Dolmina vyskytne krvácení z gastrointestinálního traktu nebo vředová choroba, musí být léčivý přípravek ihned vysazen.

Jako u všech NSA, tak i u diklofenaku, je nařízena přísná pravidelná kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost zejména při podávání přípravku Dolmina pacientům se symptomy svědčícími o gastrointestinálním onemocnění, s příznaky gastrointestinální ulcerace nebo s anamnézou vředové choroby žaludku nebo střeva, krvácení nebo perforace (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Riziko gastrointestinálního krvácení vzrůstá se zvýšením dávky NSA a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště je-li komplikována krvácením nebo perforací a u starších osob. U starších osob je vyšší četnost nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální. Ke snížení rizika gastrointestinální toxicity u těchto pacientů je zapotřebí, aby léčba byla zahájena a udržována s dávkováním na minimální účinné úrovni.

U těchto pacientů a také u pacientů užívajících současně přípravky obsahující nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a jiné léčivé přípravky pravděpodobně zvyšující riziko gastrointestinálních obtíží by měla být zvážena kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo deriváty prostaglandinu jako misoprostol).

U pacientů s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak u starších osob, je nutno sledovat jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení). Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulancia, léky proti srážlivosti krve nebo

selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Důsledný 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 Nežádoucí účinky).

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.

Astma

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat pacientům trpícím bronchiálním astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, vyklenutím nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí respiračního traktu (zvláště je-li spojena s příznaky podobnými alergické rhinitidě), reakcemi na NSA jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edémem nebo kopřivkou, u kterých jsou tyto obtíže čtenější než u ostatních pacientů. Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na některou pomocnou látku projevující se např. kožní reakcí, pruritem nebo kopřivkou. Mimořádná pozornost je doporučena při parenterálním podání pacientům s astma bronchiale, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky, včetně přípravku Dolmina, 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. Přípravek Dolmina musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

Jaterní účinky

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je přípravek Dolmina předepsán pacientům s poruchou funkce jater, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění. Stejně tak jako u jiných NSA, tak i u diklofenaku, může dojít ke zvýšení hodnot (jedné nebo více) jaterních enzymů. Z bezpečnostních důvodů je nutné při delší léčbě diklofenakem pravidelně monitorovat jaterní funkce. Přípravek Dolmina je nutné vysadit v případech, kdy přetrvávají nebo se zhoršují abnormální hodnoty jaterních testů, objeví se známky a příznaky vznikajícího jaterního onemocnění nebo se objeví další příznaky (jako např. eozinofilie, exantém). Hepatitida může vzniknout v souvislosti s užíváním diklofenaku bez prodromálních příznaků. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterní porfýrií, kteří užívají přípravek Dolmina, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky

Jelikož byly u pacientů léčených NSA včetně diklofenaku hlášeny otoky a retence tekutin, je třeba věnovat zvláštní pozornost a péči pacientům s poruchou srdeční funkce, poruchou renálních funkcí, hypertenzí, starším pacientům a těm, kteří jsou léčeni diuretiky nebo přípravky, které mohou významně poškodit funkci ledvin a pacientům, kde z jakéhokoliv důvodu dochází k depleci extracelulární tekutiny, např. před a po větších chirurgických výkonech (viz bod 4.3 Kontraindikace). V těchto případech je nutné z bezpečnostních důvodů monitorování renálních funkcí. Po přerušení léčby následuje návrat renálních funkcí do období před léčbou.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání (NYHA-I), protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologické údaje konzistentně poukazují na to, že podávání diklofenaku, obzvláště ve vysokých dávkách (150 mg denně) a po dlouhou dobu, může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (včetně infarktu myokardu a ikty).

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA-I) a 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. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně vyhodnocovat.

Pacienti musí sledovat známky a příznaky závažných arteriálních trombotických příhod (např. bolest na hrudi, dýchavičnost, slabost, špatná artikulace), které se mohou objevit bez varování. Pacienti musí být poučeni, aby v takových případech neprodleně vyhledali lékaře.

Hematologické účinky

Během dlouhodobé léčby přípravkem Dolmina je nutné (stejně tak jako i u jiných NSA) kontrolovat krevní obraz. Jako jiná NSA, tak i přípravek Dolmina může přechodně inhibovat krevní srážlivost. Pacienti s poruchami hemostázy musejí být pečlivě monitorováni.

Starší pacienti

Pozornost je třeba věnovat starším pacientům vzhledem k jejich zdravotnímu stavu. Zejména u starších pacientů se špatným zdravotním stavem a s nízkou tělesnou hmotností se doporučuje nejnižší účinná dávka.

Interakce s NSA

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Dolmina se systémovými NSA vč. selektivních inhibitorů COX-2 vzhledem k nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

Alergické reakce

Vzácně se mohou vyskytnout u diklofenaku, stejně tak jako u jiných NSA, alergické reakce, včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce, a to i bez předchozí expozice léku.

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.

Překrývání příznaků a projevů infekčních onemocnění

Podobně jako jiná NSA může diklofenak vzhledem ke svým farmakodynamickým vlastnostem překrývat příznaky a projevy infekčních onemocnění.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje disiričitan sodný, který vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus).

Tento léčivý přípravek obsahuje 120 mg benzylalkoholu v jedné ampuli (3 ml). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli (3 ml), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce zahrnují ty, které byly pozorovány při užívání přípravku Dolmina a nebo jiných lékových forem obsahujících diklofenak.

Pozorované interakce, které je nutno vzít v úvahu

Silné inhibitory CYP2C9

Opatrnost je doporučena při současném podávání diklofenaku se silnými inhibitory CYP2C9 (jako vorikonazol), které může způsobit významný vzestup vrcholových plazmatických koncentrací a expozice diklofenaku inhibicí metabolismu diklofenaku.

Lithium

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

Digoxin

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

Diuretika a antihypertenziva

Tak jako u jiných NSA 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. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Cyklosporin

Působením diklofenaku, tak jako i jiných nesteroidních protizánětlivých léků na renální prostaglandiny, může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyclosporinu. U pacientů užívajících cyklosporin by mělo být zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

Přípravky působící hyperkalemii

Současná léčba kalium šetřícími diuretiky, cyklosporinem, takrolimem nebo trimetoprimem může být spojena se vzestupem hladin draslíku v séru. Proto je tedy třeba opakovaně sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Chinolony

Existují ojedinělé případy výskytu křečí, které by mohly být způsobeny současným podáváním chinolonů a NSA.

Předpokládané interakce, které je nutno vzít v úvahu

Ostatní NSA a kortikosteroidy

Současné podávání diklofenaku a jiných systémových nesteroidních antirevmatik nebo kortikosteroidů může zvýšit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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 nesteroidních antirevmatik, včetně diklofenaku, spolu s inhibitory zpětného selektivního vychytávání serotoninu může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by ovlivnil jejich klinické působení. Nicméně existují ojedinělé případy jak hypoglykemií, tak hyperglykemií při současném užívání diklofenaku, které vyžadovaly změny v dávkování antidiabetik. Proto je doporučeno preventivní monitorování hladiny glukosy v krvi.

Methotrexat

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance metotrexátu, čímž může zvyšovat hladinu metotrexátu. Opatrnosti je třeba, pokud jsou nesteroidní protizánětlivé léky, včetně diklofenaku, podávány méně než 24 hodin před nebo po léčbě methotrexatem, jelikož může dojít ke zvýšení koncentrace methotrexatu v krvi a tím i jeho toxicity.

Fenytoin

Při současném podávání fenytoinu a diklofenaku se doporučuje monitorování plazmatických hladin fenytoinu vzhledem k očekávanému zvýšení expozice fenytoinu.

Cholestipol a cholestyramin

Tyto látky mohou způsobit opožděnou nebo sníženou absorpci diklofenaku. Proto se doporučuje podávat diklofenak nejméně hodinu před nebo 4-6 hodin po podání cholestipolu/cholestyraminu.

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 potratu a malformací srdce po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v začátcích 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 podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryo-fetální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může používání 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 v průběhu prvního a druhého trimestru diklofenak podán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je diklofenak podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru gravidity, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů je od 20. gestačního týdne třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba diklofenakem ukončena.

Během **třetího trimestru gravidity** mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

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

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení (antiagregační účinek, který se může projevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Proto je diklofenak kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

Stejně tak jako jiná NSA, tak i diklofenak prostupuje v malém množství do mateřského mléka

(viz bod 5.2). Z důvodu vyloučení možných nežádoucích účinků na kojence by přípravek Dolmina neměl být během kojení užíván.

Fertilita

Použití přípravku Dolmina, jakož i ostatních NSA, může poškodit fertilitu ženy a není doporučováno ženám, které chtějí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou léčeny pro neplodnost, je nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Dolmina.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky diklofenaku rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Absces v místě vpichu
	Není známo	Nekróza v místě vpichu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Trombocytopenie, leukopenie, hemolytická anemie, aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze a šoku
	Velmi vzácné	Angioedém zahrnující otoky obličeje
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Dezorientace, deprese, nespavost, noční můry, podrážděnost, psychotické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závratě
	Vzácné	Ospalost
	Velmi vzácné	Parestezie, poruchy paměti, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závratě
	Velmi vzácné	Tinitus, porucha sluchu
Srdeční poruchy	Méně časté*	Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi, srdeční selhání
	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze, vaskulitida.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Astma včetně dušnosti
	Velmi vzácné	Pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, epigastrická bolest, plynatost, snížená chuť k jídlu
	Vzácné	Gastritida, gastrointestinální krvácení, hemateméza, krvavý průjem, melena, peptický vřed s krvácením nebo perforací bez těchto komplikací
	Velmi vzácné	Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy

		choroby), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, poškození jícnu, vředová léze střev s následnou stenózou nebo vznikem blanitých přepážek, pankreatitida
	Není známo	Ischemická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hodnot aminotransferáz
	Vzácné	Hepatitida, žloutenka, poškození jater
	Velmi vzácné	Fulminantní hepatitida, nekróza jater, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Kopřivka
	Velmi vzácné	Bulózní erupce, ekzém, erytém, multiforní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Leyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura, purpura Henoch-Schönlein, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, tubulointersticiální nefritida, papilární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Reakce v místě vpichu, bolestivost a zduření v místě vpichu
	Vzácné	Edém, nekróza v místě vpichu
	Není známo	Embolia cutis medicamentosa (Nicolauův syndrom)

* Četnost odpovídá údajům z dlouhodobé léčby vysokými dávkami (150 mg/den).

V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání. Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 a 4.4 Kontraindikace a Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Klinický obraz předávkování diklofenakem nemá žádné charakteristické příznaky. 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 postupy

Ošetření akutní otravy nesteroidními protizánětlivými léky (NSA), včetně diklofenaku, spočívá v podstatě pouze v podpůrné a symptomatické terapii. Při předávkování by měla být použita podpůrná a symptomatická léčba, a to při komplikacích jako hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální podráždění a ztížené dýchání. Specifická terapie, jako je forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci nesteroidních antirevmatických léků, včetně diklofenaku, poněvadž ty jsou z velké části vázány na bílkoviny a jsou rozsáhle metabolizovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové. ATC kód: M01AB05.

Mechanismus účinku

Dolmina obsahuje diklofenak sodný, nesteroidní léčivou látku s výraznými protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Mechanismus účinku spočívá v inhibici biosyntézy prostaglandinů, které hrají významnou roli při vzniku zánětu, bolesti a horečky. Diklofenak sodný *in vitro* netlumí proteoglykanovou biosyntézu v kloubu v koncentracích dosahovaných u lidí.

Farmakodynamické účinky

U revmatických onemocnění jsou protizánětlivé a analgetické vlastnosti přípravku Dolmina příčinou klinické odpovědi charakterizované zlepšením funkce a výrazným zmírněním příznaků jako je bolest v klidu a při pohybu, ranní ztuhlost, otoky kloubů.

U posttraumatických a pooperačních zánětů přípravek Dolmina rychle zmírňuje jak spontánní, tak i pohybovou bolest a zmenšuje zánětlivé otoky a edém rány.

U středně a silně bolestivých stavů nerevmatického původu má přípravek Dolmina výrazný analgetický účinek; jeho působení nastupuje během 15 až 30 minut.

Přípravek Dolmina má rovněž prokázaný příznivý účinek při migrenózních záchvatech. Při současném podávání přípravku Dolmina s opiáty bylo zjištěno, že ke zvládnutí pooperačního průběhu výrazně poklesla potřeba opiátů.

Injekční forma přípravku Dolmina je zvláště vhodná k zahájení terapie zánětlivého a degenerativního revmatického onemocnění a bolestivých stavů vyvolaných zánětem nerevmatického původu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání 75 mg diklofenaku dochází ihned k absorpci a průměrné maximální koncentrace 2,5 µg/ml (8 µmol/l) je dosaženo přibližně za 20 minut. Při podání 75 mg diklofenaku v nejméně 2hodinové intravenózní infuzi, je průměrná plazmatická koncentrace asi 1,9 µg/l (5,9 mikromol/l). Při kratší době infuze je sice dosaženo vyšší plazmatické koncentrace, zatímco při dlouhodobé infuzi odpovídá plató koncentrace rychlosti infuze ještě za 3 až 4 hodiny. Plazmatické koncentrace po i.m. injekci, perorálním podání enterosolventních tablet nebo rektálním podání po dosažení maxima rychle klesají. Plocha pod křivkou (AUC) je po intramuskulárním nebo intravenózním podání 2krát větší než po perorálním užití, poněvadž asi polovina léčivé látky je již během prvního prostupu játry metabolizována (first pass efekt). Po opakovaném podání se farmakokinetické vlastnosti nemění. Při dodržování doporučeného dávkovacího schématu a intervalů mezi jednotlivými dávkami nedošlo ke kumulaci přípravku.

Distribuce

Diklofenak je z 99,7 % vázán na plazmatické bílkoviny, především na albumin (99,4 %). Distribuční objem je 0,12 - 0,17 l/kg. Diklofenak proniká do synoviální tekutiny, ve které byly naměřeny nejvyšší koncentrace za 2 až 4 hodiny po dosažení maximálních koncentrací v plazmě. Poločas eliminace ze synoviální tekutiny je 3 až 6 hodin. Dvě hodiny po dosažení maximálních plazmatických hladin je koncentrace léčivé látky vyšší v synoviální tekutině než v plazmě a zůstává zvýšená po dobu 12 hodin. Diklofenak byl v nízké koncentraci (100 ng/ml) nalezen v mateřském mléce jedné z kojících matek (po dávce 150 mg diklofenaku/den). Odhadované množství požitě kojencem prostřednictvím mateřského mléka je ekvivalentní dávce 0,03 mg/kg/den. U jedné matky po dávce diklofenaku 50 mg i.m. a u šesti matek užívajících 100 mg/den p.o. po dobu jednoho týdne byla hladina diklofenaku ve všech vzorcích mléka pod limitem detekce (<100 µg/l, resp. <10 µg/l).

Biotransformace

Biotransformace diklofenaku probíhá částečně glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavně jednorázovou a vícečetnou hydroxylací a methoxylací. Výsledkem celého procesu je vytvoření několika fenolických metabolitů (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenaku), z nichž je většina následně přeměněna na glukuronidové konjugáty. Dva z těchto fenolických metabolitů jsou biologicky aktivní, ale v mnohem menší míře než samotný diklofenak.

Eliminace

Celková systémová clearance diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min (průměrná hodnota $\pm$ SD). Konečný plazmatický poločas je 1 až 2 hodiny. Čtyři z metabolitů včetně dvou aktivních mají také krátký poločas vylučování 1 až 3 hodiny. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-methoxydiklofenak, má mnohem delší poločas vylučování. Avšak tento metabolit je farmakologicky neúčinný. Přibližně 60 % podané dávky je vyloučeno močí jako glukuronid konjugát intaktní molekuly a jako metabolity, z nichž většina je rovněž konvertována na glukuronid konjugát. Méně než jedno procento je vyloučeno v nezměněné formě. Zbytek dávky je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice.

Linearita/nelinearita

Absorbované množství je přímo úměrné velikosti podané dávky.

Zvláštní populace

V absorpci, metabolismu a vylučování přípravku nebyly nalezeny rozdíly v závislosti na věku. Nicméně, u několika starších pacientů se po 15minutové intravenózní infúzi objevily plazmatické koncentrace o 50 % vyšší, než bylo očekáváno podle údajů od mladých zdravých dobrovolníků. U pacientů s poškozením ledvin nelze z kinetiky jednorázové dávky usuzovat na kumulaci nezměněné léčivé látky, pokud je použito obvyklé dávkovací schéma. Při clearance kreatininu menší než 10 ml/min. jsou teoretické plazmatické hladiny hydroxymetabolitů ve steady-state asi čtyřikrát vyšší než u běžných jedinců. Nicméně metabolity jsou nakonec vyloučeny žlučí. U pacientů s chronickou hepatitidou nebo nedeкомпenzovanou cirhózou jsou kinetika i metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Podle provedených předklinických studií akutní a chronické toxicity, genotoxicity, mutagenicity a karcinogenity nepředstavoval diklofenak u člověka v doporučených terapeutických dávkách zvláštní riziko. Ve standardních předklinických testech na zvířatech nebyl prokázán teratogenní potenciál diklofenaku u myši, potkanů nebo králíků. Diklofenak nemá vliv na fertilitu u potkanů obojího pohlaví. S výjimkou minimálního vlivu na plod při dávce toxické pro samici nebyl ovlivněn pre-, peri- a postnatální vývoj mláďat. Podání NSA (včetně diklofenaku) inhibovalo ovulaci u králíků a implantaci a placentaci u potkanů, a u březích potkanů vedlo k předčasnému uzavěru ductus arteriosus.

U potkanů byly dávky toxické pro samici spojovány s dystokií, prodlouženou gestací, snížením fetálního přežití a intrauterinní vývojovou retardací. Mírný účinek diklofenaku na reprodukční ukazatele a porod stejně tak jako na uzavěr ductus arteriosus in utero je farmakologickým důsledkem této třídy inhibitorů syntézy prostaglandinů (viz bod 4.3 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol, disiričitan sodný (E223), propylenglykol, benzylalkohol, voda pro injekci, roztok hydroxidu sodného, kyselina octová.

6.2 Inkompatibility

Existuje pravidlo, že přípravek Dolmina nesmí být přidáván k jiným injekčním roztokům. Injekční roztok Dolmina se smí míchat pouze s injekčními roztoky, jako je fyziologický roztok s přidaným bikarbonátem sodným nebo roztok 5% glukózy s přidaným bikarbonátem sodným, který slouží jako aditivum. Pokud by byly použity tyto roztoky bez bikarbonátu sodného, mohlo by to vést ke vzniku přesyceného roztoku, tím k možnosti tvorby krystalů nebo precipitaci. Proto se nesmí používat jiné, než tyto doporučené roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Intravenózní infuze musí být zahájena bezprostředně po přípravě infuze. Připravený roztok nesmí být skladován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: ampule z bezbarvého skla, vhodná vložka s přepážkami, krabička.

Velikost balení: 5 ampulí po 3 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Dolmina může být aplikován hluboko intramuskulárně do horního kvadrantu gluteálního svalu nebo intravenózně, pomalou intravenózní infuzí, po naředění dle následujícího návodu: V závislosti na předpokládané době infuze se smísí příslušné množství 100 až 500 ml fyziologického roztoku (0,9%) nebo roztok 5% glukózy s injekčním roztokem bikarbonátu sodného (0,5 ml 8,4% nebo 1,0 ml 4,2%, nebo odpovídající množství odlišné koncentrace), který byl odebrán z čerstvě otevřeného zásobního roztoku. K tomuto roztoku se přidá obsah jedné ampule přípravku Dolmina. Smí být použit pouze čirý roztok, pokud se objeví krystaly nebo precipitace, infuze nesmí být použita. Připravená infuze nesmí být skladována. Intravenózní infuze musí být zahájena okamžitě po jejím připravení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/182/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 5. 1990

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2022