

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALMIRAL 75 mg/3 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 25 mg sodné soli diklofenaku.

Jedna ampulka injekčního roztoku (3 ml) obsahuje 75 mg sodné soli diklofenaku.

Pomocné látky se známým účinkem: benzylalkohol 52,35 mg/ml, disiričitan sodný 0,5 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intramuskulární injekce

ALMIRAL je indikován u dospělých k počáteční nebo akutní léčbě těchto stavů:

- Akutní, silná bolest způsobená zánětlivými a degenerativními formami revmatismu, jako je revmatoidní artritida, osteoartróza včetně spondylartrózy
- *Periarthritis humeroscapularis*
- Akutní dna
- Renální kolika
- Biliární kolika
- Bolestivý pooperační a poúrazový zánět a otok

Intravenózní infuze

ALMIRAL je indikován u dospělých k léčbě středně silné až silné pooperační bolesti při hospitalizaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se dávku individuálně upravit. Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Dospělí

ALMIRAL se nedoporučuje podávat déle než dva dny; je-li to nutné, dále se v léčbě pokračuje perorální formou nebo čípky s obsahem sodné soli diklofenaku.

Intramuskulární injekce

Dávkování

Dávkování je obvykle 1 ampulka přípravku ALMIRAL (75 mg) denně.

Způsob podání

Je třeba striktně dodržovat následující pokyny pro intramuskulární injekci, aby nedošlo k poškození nervu nebo jiné tkáně v místě vpichu (viz bod 4.4).

ALMIRAL se podává hluboko intragluteálně do horního vnějšího kvadrantu hýždě. V závažných případech (např. kolika nebo akutní dna) může být výjimečně zvýšena denní dávka na 2 ampulky po 75 mg, a to odděleně, každá injekce do jiného hýžděového svalu v intervalu několika hodin mezi jednotlivými aplikacemi. Alternativně lze ALMIRAL kombinovat s jinými lékovými formami sodné soli diklofenaku (tablety, čípky) až do celkové dávky 150 mg denně.

Intravenózní infuze

Dávkování

K léčbě středně silné až silné pooperační bolesti má být podáváno 75 mg infuzí po dobu 30 minut až 2 hodin. V případě potřeby lze léčbu opakovat po několika hodinách, ale nemá být překročena dávka 150 mg za 24 hodin.

Alternativně lze podat 25 mg až 50 mg infuzí po dobu 15 minut až 1 hodiny, s následnou kontinuální infuzí přibližně 5 mg za hodinu až do maximální denní dávky 150 mg.

Způsob podání

ALMIRAL se nesmí podávat ve formě intravenózního bolusu.

Infuze musí být připravena bezprostředně před aplikací. ALMIRAL se smí ředit pouze 0,9% fyziologickým roztokem nebo 5% roztoky glukózy, které obsahují bikarbonát sodný. Pokyny k naředění přípravku před podáním viz bod 6.6.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Diklofenak je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením ledvin nebo selháním ledvin (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny specifické studie, proto nelze doporučit specifickou úpravu dávkování. Při podávání diklofenaku pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Diklofenak je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením jater nebo selháním jater (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny specifické studie, proto nelze doporučit specifickou úpravu dávkování. Při podávání diklofenaku pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mají být léčeni nejnižší účinnou dávkou (viz také bod 4.4). Dávka má být upravena podle zdravotního stavu pacienta, zejména u starších pacientů se špatným zdravotním stavem nebo s nízkou tělesnou hmotností.

Pediatrická populace

ALMIRAL není určen k použití u dětí a dospívajících vzhledem k síle přípravku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Aktivní gastrointestinální ulcerace, krvácení nebo perforace (viz také bod 4.4)
- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky (viz také body 4.4 a 4.8)

- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed nebo krvácení (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení) (viz také body 4.4 a 4.8)
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6)
- Cerebrovaskulární onemocnění
- Aktivní krvácení nebo hemoragická diatéza
- Pacienti s krevní dyskrázií
- Pacienti se supresí kostní dřeně
- Závažné poškození jater a selhání jater (viz bod 4.4)
- Závažné poškození ledvin a selhání ledvin (viz bod 4.4)
- Onemocnění periferních tepen
- Prokázané městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV)
- Ischemická choroba srdeční

Stejně jako u jiných nesteroidních antirevmatik (NSAID) je diklofenak kontraindikován u pacientů, u kterých se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID vyvinulo astma, angioedém, urtikárie nebo akutní rinitida (tj. došlo ke zkřížené reaktivitě vyvolané NSAID) (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Nežádoucí účinky je možné minimalizovat užitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke zvládnutí příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a níže uvedené gastrointestinální, kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky).

Pokyny pro intramuskulární injekční podání je třeba striktně dodržovat, aby se předešlo nežádoucím účinkům v místě aplikace. Ty mohou mít za následek svalovou slabost, svalovou paralýzu, hypestézii, *embolia cutis medicamentosa* (Nicolauův syndrom) a nekrózu v místě aplikace.

ALMIRAL má být podáván s opatrností pacientům se systémovým lupus erythematosus a MCTD (smíšené onemocnění pojivové tkáně).

Starší pacienti (nad 65 let)

Při léčbě starších pacientů se doporučuje opatrnost. Zejména u starších pacientů se špatným zdravotním stavem nebo s nízkou tělesnou hmotností je vhodné používat nejnižší účinnou dávku.

U starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, kardiovaskulárního systému nebo jater. Proto je nutné pečlivé monitorování.

U starších osob je větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID, včetně diklofenaku, a mohou se objevit kdykoli během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Obecně jsou nežádoucí účinky závažnější u starších pacientů. Pokud se během léčby injekčním roztokem ALMIRAL vyskytne gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena.

Stejně jako u všech NSAID i u diklofenaku je nutná pečlivá kontrola zdravotního stavu a zvláštní opatrnost je nutná při podávání přípravku ALMIRAL pacientům s příznaky naznačujícími gastrointestinální onemocnění, ulceraci nebo perforaci nebo pacientům s anamnézou vředové choroby žaludku nebo střeva, krvácení nebo perforace (viz bod 4.8). Riziko gastrointestinálního krvácení vzrůstá

se zvýšením dávky NSAID a u pacientů s ulcerací v anamnéze, zvláště je-li komplikováno krvácením nebo perforací a u starších osob.

Pro snížení rizika gastrointestinální toxicity u pacientů s vředy v anamnéze, zejména u pacientů s komplikacemi, jako je krvácení nebo perforace, a u starších pacientů, má být použita nejnižší účinná dávka.

U těchto pacientů a také u pacientů, kteří potřebují současně užívat léčivé přípravky obsahující nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiné léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko gastrointestinálních potíží, je třeba zvážit kombinovanou léčbu s protektivními látkami (např. inhibitory protonové pumpy nebo misoprostol) (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména starší pacienti, mají hlásit jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení). Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících současně léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou systémové kortikosteroidy, antikoagulační látky jako je warfarin, antitrombotika jako je kyselina acetylsalicylová, nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (viz bod 4.5).

U pacientů s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) se také doporučuje pečlivý lékařský dohled a opatrnost, protože může dojít ke zhoršení jejich stavu (viz bod 4.8).

Nesteroidní antiflogistika, včetně diklofenaku, mohou být spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálního anastomotického leaku. Při použití přípravků s obsahem diklofenaku po gastrointestinální operaci se doporučuje pečlivý lékařský dohled a obezřetnost.

Jaterní účinky

Přísný lékařský dohled je vyžadován, jestliže je ALMIRAL předepsán pacientům s poruchou funkce jater, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Stejně jako u jiných NSA i u diklofenaku může dojít ke zvýšení hodnot (jedné nebo více) jaterních enzymů. Z bezpečnostních důvodů je nutné při delší léčbě přípravkem ALMIRAL pravidelně monitorovat jaterní funkce. ALMIRAL je nutné vysadit v případech, kdy přetrvávají nebo se zhoršují abnormální hodnoty jaterních testů, objeví se známky a příznaky počínajícího jaterního onemocnění nebo se objeví další příznaky (jako např. eozinofilie, exantém). K hepatitidě může dojít v souvislosti s užíváním diklofenaku bez prodromálních příznaků. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterní porfýrií, kteří užívají ALMIRAL, protože léčbou u nich může dojít k vyvolání záchvatu.

Renální účinky

Protože v souvislosti s užíváním NSAID, včetně diklofenaku, byla hlášena retence tekutin a otoky, je nutná zvláštní opatrnost u pacientů s poruchou funkce srdce nebo ledvin, s hypertenzí v anamnéze, u starších pacientů a u pacientů současně léčených diuretiky nebo přípravky majícími významný vliv na funkci ledvin. To platí také pro pacienty s podstatnou deplecí extracelulární tekutiny z jakékoli příčiny, např. v peri- nebo pooperační fázi velkých chirurgických zákroků. V takových případech proto má být u pacientů léčených injekčním roztokem ALMIRAL pečlivě sledována funkce ledvin. Po ukončení léčby obvykle následuje návrat do stavu před léčbou.

Pokud se NSAID, včetně injekčního roztoku ALMIRAL, kombinují s diuretiky, ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru angiotenzinu II, může se u některých pacientů zvýšit riziko zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, zejména pokud je již funkce ledvin snížena (viz bod 4.5).

Kožní alergické reakce

V souvislosti s užíváním NSAID byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Pacienti se zdají být nejvíce ohroženi těmito reakcemi na začátku léčby: první příznaky reakce se objevily ve většině případů během prvního měsíce léčby. Léčba injekčním roztokem ALMIRAL musí být přerušena při prvních známkách kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných známkách přecitlivělosti.

Další alergické reakce

Stejně jako v případě jiných NSAID se i v případě diklofenaku mohou ve vzácných případech vyskytnout alergické reakce, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí bez předchozího vystavení léčivému přípravku. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA-I) nebo významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) mají být léčeni diklofenakem pouze po pečlivém zvážení.

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 (např. IM nebo iktů).

Vzhledem k tomu, že se kardiovaskulární rizika diklofenaku mohou zvyšovat s dávkou a délkou léčby, je nutno podávat nejnižší účinné denní dávky po nejkratší možnou dobu. Pacientova potřeba symptomatické úlevy a reakce na léčbu mají být pravidelně přehodnocovány.

Pacienti musí sledovat známky a příznaky závažných arteriálních trombotických příhod (např. bolest na hrudi, dušnost, slabost, zpomalená řeč), které se mohou objevit bez varovných příznaků. Pacienti mají být poučeni, aby v těchto případech okamžitě kontaktovali lékaře.

Pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo městnavého srdečního selhání (NYHA-I) mají být pečlivě sledováni a poučeni, protože v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin a otoky.

Hematologické účinky

Stejně jako u jiných NSAID se při dlouhodobé léčbě injekčním roztokem ALMIRAL doporučuje kontrolovat krevní obraz.

Stejně jako ostatní NSAID může použití injekčního roztoku ALMIRAL dočasně inhibovat agregaci krevních destiček a prodloužit dobu krvácení. Pacienti s poruchami hemostázy musí být pečlivě sledováni.

Preexistující astma

Zvláštní pozornost (přípravenost na případné zhoršení stavu) je třeba věnovat pacientům trpícím astmatem, sezónní alergickou rhinitidou, vyklenutím nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí respiračního traktu (zvláště je-li spojena s příznaky podobnými alergické rhinitidě), u kterých jsou reakce na NSAID, jako je exacerbace astmatu (takzvané analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka, častější než u ostatních pacientů. Toto se vztahuje také na pacienty, kteří jsou alergičtí na jiné látky, s příznaky jako kožní reakce, pruritus nebo kopřivka.

Zvláštní opatrnost se doporučuje při parenterálním podávání diklofenaku u pacientů s bronchiálním astmatem, protože může dojít k exacerbaci tohoto onemocnění.

Maskování příznaků infekce

Stejně jako u jiných NSAID, může diklofenak díky svým farmakodynamickým vlastnostem maskovat příznaky infekce.

Ve výjimečných případech může u planých neštovic dojít k rozvoji infekčních závažných komplikací postihujících kůži a měkké tkáně. Nelze dosud vyloučit roli NSAID při zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje vyhnout se užívání NSAID u planých neštovic.

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).

Interakce s NSAID

Současného použití injekčního roztoku ALMIRAL se systémovými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2), je třeba se vyvarovat z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

ALMIRAL obsahuje disiričitan sodný a benzylalkohol

Disiričitan sodný může vzácně způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

Tento léčivý přípravek obsahuje 157,05 mg benzylalkoholu v jedné ampulce, což odpovídá 52,35 mg/ml.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

ALMIRAL nesmí být podáván předčasně narozeným dětem nebo novorozencům. Benzylalkohol může u dětí do 3 let věku vyvolat toxické a anafylaktoidní reakce. Toto varování je uvedeno pouze pro úplnost, jelikož tento léčivý přípravek není určen k použití u pediatrické populace.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a u těhotných nebo kojících žen, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

A) Pozorované interakce, které je třeba vzít v úvahu

Inhibitory CYP2C9

Při současném užívání diklofenaku s inhibitory CYP2C9 (jako je flukonazol, amiodaron, vorikonazol a sulfonpyrazon) je nutná opatrnost. Může dojít k významnému zvýšení maximální plazmatické koncentrace i expozice diklofenaku. Současné podávání vorikonazolu vedlo k 78% zvýšení AUC diklofenaku a 114% zvýšení C_{max} .

Induktory CYP2C9

Při současném užívání diklofenaku s induktory CYP2C9 (jako je rifampicin) se doporučuje opatrnost. Může dojít k významnému snížení plazmatické koncentrace a expozice diklofenaku.

Lithium

Při současném užívání může diklofenak zvýšit hladinu lithia v plazmě. Doporučuje se monitorovat koncentraci lithia v séru.

Digoxin

Při současném užívání může diklofenak zvýšit plazmatickou hladinu digoxinu. Doporučuje se monitorovat koncentraci digoxinu v séru.

Diuretika a antihypertenziva

Tak jako u jiných NSAID současné podávání diklofenaku s diuretiky nebo antihypertenzivy (např. betablokátory, ACE inhibitory) může snížit jejich antihypertenzní účinek. Z tohoto důvodu je potřebná opatrnost při podávání pacientům, zejména starším, a je třeba pravidelně provádět kontrolu krevního tlaku. Pokud se NSAID, včetně diklofenaku, kombinují s diuretiky, ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru angiotenzinu II, může se u některých pacientů zvýšit riziko nefrotoxicity, včetně možného akutního selhání ledvin (které je obvykle reverzibilní), zvláště pokud je funkce ledvin již narušena (např. u starších nebo dehydratovaných pacientů). Proto má být tato kombinace podávána s opatrností, zejména u starších osob. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitorování renálních funkcí

po zahájení souběžné léčby a v jejím průběhu, zvláště pak u diuretik a ACE inhibitorů z důvodu zvýšeného rizika nefrotoxicity (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Stejně jako ostatní NSAID může diklofenak způsobit zvýšenou nefrotoxicitu cyklosporinu kvůli jeho účinku na renální prostaglandiny. Kromě toho bylo hlášeno, že cyklosporin zvyšuje plazmatické koncentrace diklofenaku o 100 %. U pacientů užívajících cyklosporin má být proto zvoleno nižší dávkování diklofenaku.

Léky způsobující hyperkalemii

Současná léčba léky šetrícími draslík, cyklosporinem, takrolimem nebo trimethoprimem může vést ke zvýšení hladin draslíku v séru, proto je nutné tyto hladiny pravidelně sledovat (viz bod 4.4).

Chinolony

Ojedinele byly hlášeny křeče, které mohly být způsobeny souběžným užíváním chinolonů a NSAID.

B) Očekávané interakce, které je třeba vzít v úvahu

Ostatní NSAID a kortikosteroidy

Současné podávání diklofenaku s jinými systémovými NSAID nebo kortikosteroidy může zvýšit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Současné podávání kyseliny acetylsalicylové může snížit plazmatickou koncentraci diklofenaku, aniž by to ovlivnilo klinický účinek.

Antikoagulancia a antiagregancia

Doporučuje se opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení. I když klinické studie nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagulancií, bylo u pacientů současně užívajících diklofenak a antikoagulancia hlášeno zvýšené riziko krvácení. Proto se u těchto pacientů doporučuje pečlivé sledování.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Současné podávání systémových NSAID, včetně diklofenaku, a SSRI může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Antidiabetika

Klinické studie prokázaly, že diklofenak může být podáván současně s perorálními antidiabetiky, aniž by to ovlivnilo jejich klinický účinek. Existují však ojedinělá hlášení, že souběžná léčba diklofenakem měla hyperglykemické nebo hypoglykemické účinky vyžadující změnu dávkování antidiabetik. Proto se jako preventivní opatření při souběžné léčbě doporučuje monitorování hladin glukózy v krvi.

Methotrexát

Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance methotrexátu s rizikem zvýšené expozice methotrexátu. Při podávání diklofenaku méně než 24 hodin před nebo po léčbě methotrexátem se doporučuje opatrnost, protože může dojít ke zvýšení hladiny methotrexátu v krvi a tím i jeho toxicity.

Kolestipol a cholestyramin

Kolestipol a cholestyramin mohou zpomalit nebo snížit absorpci diklofenaku. Proto se doporučuje užívat ALMIRAL alespoň 1 hodinu před nebo 4 až 6 hodin po podání kolestipolu nebo cholestyraminu.

Fenytoin

Pokud se fenytoin používá současně s diklofenakem, doporučuje se sledovat plazmatické koncentrace fenytoinu z důvodu očekávaného zvýšení expozice fenytoinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, srdečních malformací a gastroschízy po použití inhibitorů syntézy prostaglandinů v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům vedlo ke zvýšeným preimplantačním a postimplantačním ztrátám a 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 užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce *ductus arteriosus*, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství diklofenak podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud diklofenak užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má být dávka co nejnižší a léčba co nejkratší.

Při podávání diklofenaku po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce *ductus arteriosus*. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce *ductus arteriosus* má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr *ductus arteriosus* a plicní hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše)

matku a novorozence na konci těhotenství:

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

Diklofenak je proto během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

ALMIRAL obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může procházet placentou. Je třeba vzít v úvahu možnou toxicitu pro předčasně narozené děti po podání přípravků obsahujících benzylalkohol bezprostředně před nebo během porodu nebo císařského řezu.

Kojení

Stejně jako jiná NSA i diklofenak prostupuje do mateřského mléka, avšak ve velmi malém množství. Po aplikaci 50 mg i.m. nebo 100 mg p.o. nebyl v mateřském mléce vůbec detekovatelný. Po podání 150 mg/den byla v mléce zjištěna koncentrace 100 ng/ml, přičemž odhadované množství, které kojenec přijme s mlékem, odpovídá denní dávce 0,03 mg/kg/den, tj. relativní dětská dávka je přibližně 1–2 %.

Vzhledem k nedostatku údajů o podávání injekčního diklofenaku kojícím ženám je vhodné používat jiná analgetika. Avšak podání jen jedné nebo několika, a to zejména co nejnižších účinných dávek, je během kojení možné.

Fertilita

Použití injekčního roztoku ALMIRAL může nepříznivě ovlivnit fertilitu u žen a proto se nedoporučuje jeho použití u žen, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření pro neplodnost má být zváženo vysazení injekčního roztoku ALMIRAL.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ALMIRAL nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně pacienti, u kterých se při podávání přípravku ALMIRAL vyskytnou poruchy vidění, vertigo, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, nemají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).

Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, plynatost, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, krev ve stolici, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Nežádoucí účinky z klinických studií a/nebo spontánních hlášení nebo z literatury (Tabulka 1) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, nejčastější nejdříve, s použitím následujícího rozdělení. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle závažnosti, nejzávažnější nežádoucí účinky jako první. Frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující klasifikaci (CIOMS III): velmi časté ($> 1/10$); časté ($> 1/100$ až $\leq 1/10$); 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).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u injekčního roztoku a/nebo jiných lékových forem diklofenaku pro krátkodobé nebo dlouhodobé použití.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Absces v místě vpichu
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersensitivita, 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, úzkost
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy, závrať
Vzácné	Ospalost
Velmi vzácné	Parestezie, poruchy paměti, křeče, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, mozková příhoda
Poruchy oka	
Velmi vzácné	Poruchy zraku, rozmazané vidění, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Velmi vzácné	Tinitus, porucha sluchu
Srdeční poruchy	
Méně časté*	Infarkt myokardu, srdeční selhání, palpitace, bolest na hrudi
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, nechutenství
Vzácné	Gastritida, gastrointestinální krvácení, hematemeza, krvavý průjem, meléna, peptický vřed (s krvácením nebo perforací nebo bez ní)
Velmi vzácné	Kolitida (včetně hemoragické kolitidy a exacerbace ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, poškození jícnu, diafragma-like střevní striktury, 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 tkáň	
Časté	Vyrážka
Vzácné	Kopřivka
Velmi vzácné	Bulózní dermatitida, ekzém, erytém, multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, alopecie, fotosenzitivní reakce, purpura (včetně Henochovy-Schönleinovy purpury), pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi vzácné	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, intersticiální 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**	<i>Embolia cutis medicamentosa</i> (Nicolauův syndrom)

* Frekvence „méně časté“ pro Srdeční poruchy odráží údaje z dlouhodobé léčby vysokými dávkami (150 mg/den).

** Nežádoucí účinek byl hlášen po uvedení diklofenaku na trh. Protože tato nežádoucí reakce byla hlášena spontánně z populace neznámé velikosti, není možné spolehlivě odhadnout její frekvenci. Proto je kategorizována jako není známo.

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) při užívání diklofenaku, zejména při vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Klinický obraz předávkování injekčním roztokem ALMIRAL nemá žádné charakteristické příznaky. Předávkování může způsobit potíže jako zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, závratě, tinitus nebo křeče. V případě závažné otravy může dojít k akutnímu selhání ledvin a poškození jater.

Léčba

Léčba akutní otravy NSAID, včetně diklofenaku, spočívá v podpůrných opatřeních a symptomatické léčbě. U komplikací, jako je hypotenze, selhání ledvin, křeče, gastrointestinální poruchy a respirační deprese mají být poskytnuta podpůrná opatření a symptomatická léčba.

Zvláštní opatření, jako je forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nepřispívají k urychlené eliminaci NSAID, včetně diklofenaku, kvůli rozsáhlé vazbě na bílkoviny a intenzivnímu metabolismu těchto látek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny octové a příbuzná léčiva

ATC kód: M01AB05

Mechanismus účinku

ALMIRAL obsahuje diklofenak sodný, což je inhibitor syntézy prostaglandinů. Jedná se o derivát kyseliny fenyloctové s antiflogistickými, antipyretickými a analgetickými vlastnostmi.

Důležitá součást mechanismu účinku je připisována inhibici biosyntézy prostaglandinů (prokázáno během studií). Prostaglandiny hrají důležitou roli při rozvoji zánětu, bolesti a horečky.

Farmakodynamické účinky

U revmatických onemocnění jsou protizánětlivé a analgetické vlastnosti diklofenaku vyjádřeny klinickou odpovědí charakterizovanou zlepšením funkce a zmírněním příznaků, jako je bolest v klidu, bolest při pohybu, ranní ztuhlost a otoky kloubů.

U bolestivých pooperačních a poúrazových zánětů a otoků vede podání diklofenaku k rychlému snížení spontánní bolesti a bolesti při pohybu a ke snížení zánětu a otoku.

ALMIRAL lze použít, pokud je požadován akutní účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přibližně za 20 minut po intramuskulárním podání 75 mg diklofenaku je dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace 2,5 µg/ml (8 µmol/l).

Pokud se 75 mg diklofenaku podává formou intravenózní infuze po dobu 2 hodin, je průměrná maximální plazmatická koncentrace přibližně 1,9 µg/ml (5,9 µmol/l). Kratší doba infuze má za následek vyšší maximální plazmatické koncentrace, zatímco delší doba infuze dosahuje plató koncentrace úměrné rychlosti infuze po 3 až 4 hodinách. Nicméně po intramuskulární injekci nebo po podání gastrorezistentních tablet nebo čípků plazmatické koncentrace po dosažení maxima rychle klesají.

Biologická dostupnost po intramuskulárním nebo intravenózním podání je přibližně dvakrát větší než po perorálním nebo rektálním podání stejné dávky, protože při orálním nebo rektálním podání diklofenaku je přibližně polovina účinné látky metabolizována při prvním průchodu játry (first pass efekt).

Farmakokinetické chování diklofenaku zůstává nezměněno i při opakovaném podávání. Pokud jsou dodrženy doporučené intervaly dávkování, nedochází ke kumulaci.

Distribuce

Diklofenak se z 99,7% váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin (99,4%).

Distribuční objem je 0,12 až 0,17 l/kg.

Diklofenak přechází do synoviální tekutiny, kde jsou maximální hodnoty naměřeny za 2 až 4 hodiny po dosažení maximálních plazmatických koncentrací. Poločas eliminace ze synoviální tekutiny je 3 až 6 hodin. Dvě hodiny po dosažení maximálních plazmatických koncentrací jsou proto koncentrace účinné látky v synoviální tekutině vyšší než v plazmě a zůstávají zvýšené až do 12 hodin po podání.

Diklofenak a jeho metabolity procházejí placentou. Stopy diklofenaku se nacházejí v mateřském mléce kojících žen (viz bod 4.6).

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 ± směrodatná odchylka). 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 ve formě metabolitů, které jsou výsledkem dvou výše zmíněných procesů. Méně než jedno procento je vyloučeno v nezměněné formě. Zbytek dávky je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice.

Linearita/nelinearita

Množství absorbovaného diklofenaku je přímo úměrné podané dávce.

Zvláštní populace

Studie s jednorázovými 50 mg intravenózními dávkami ^{14}C -diklofenaku u čtyř pacientů s různým stupněm poškození ledvin (clearance kreatininu 3 až 42 ml/min) ukázaly, že počáteční hladiny radioaktivity v plazmě byly stejné jako u osob s normální funkcí ledvin.

Biologická dostupnost byla výrazně zvýšena pouze u pacientů s hodnotou clearance kreatininu pouze 3 ml/min. K opožděné eliminaci došlo hlavně u konjugátů diklofenaku a jeho primárních metabolitů. Bylo zjištěno, že se plazmatická koncentrace všech metabolitů diklofenaku zvyšuje při renální insuficienci, ale eliminace po prvních 24 hodinách se nelišila od eliminace u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu <10 ml/min) mohou být ustálené koncentrace hydroxymetabolitů diklofenaku při dávce 50 mg dvakrát denně 4krát vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Na druhou stranu jsou však tyto metabolity z velké části přítomny jako konjugáty s malou farmakologickou aktivitou a renální clearance je kompenzována eliminací metabolitů žlučí.

Při zhoršené funkci jater, jako je chronická hepatitida, cirhóza jater bez portální dekompenzace, jsou kinetika a metabolismus diklofenaku stejné jako u pacientů bez jaterního onemocnění. Při závažném poškození jater však není vyloučeno nepříznivé ovlivnění kinetiky a metabolismu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenaznačují při zamýšlených terapeutických dávkách žádné zvláštní riziko pro člověka. Tyto údaje jsou u diklofenaku odvozeny z konvenčních studií akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity, mutagenity a karcinogenity.

Studie reprodukční toxikologie přinesly výsledky:

- Podávání NSAID (včetně diklofenaku) inhibovalo ovulaci u králíků a implantaci a tvorbu placenty u potkanů a vedlo k předčasnému uzavření *ductus arteriosus* u březích potkanů. Maternálně toxické dávky diklofenaku byly u potkanů spojeny s dystokií, prodlouženou březostí, sníženým přežitím plodu a zpomalením intrauterinního růstu.
- Diklofenak u potkanů neovlivňoval plodnost rodičů. Ve standardních studiích embryo-fetálního vývoje u myši, potkanů nebo králíků nebyly zjištěny důkazy o teratogenním potenciálu. Diklofenak neměl účinek na prenatální, perinatální a postnatální vývoj potomků s výjimkou účinků na plod při dávkách toxických pro matku.

Účinky diklofenaku na fertilitu a porod, stejně jako na uzavření *ductus arteriosus in utero*, jsou farmakologickým důsledkem této třídy inhibitorů syntézy prostaglandinů (viz body 4.3 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol, benzylalkohol, disiřičitan sodný, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, natrium-hydroxymethansulfínát a voda na injekci

6.2 Inkompatibility

ALMIRAL nesmí být přidáván k jiným injekčním roztokům. Smí se míchat pouze s 0,9% fyziologickým roztokem s přidaným bikarbonátem sodným nebo s 5% glukózy roztokem s přidaným bikarbonátem sodným. Pokud by byly použity tyto roztoky bez bikarbonátu sodného, mohlo by to vést ke vzniku přesyceného roztoku a tím k možnosti tvorby krystalů nebo precipitací. Proto se nesmí používat jiné než tyto doporučené roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Intravenózní infuze musí být podána bezprostředně po přípravě infuzního roztoku (viz též bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z hnědého skla (hydrolytická třída I, jmenovitý objem 3 ml), PVC zásobník uzavřený PE folií, krabička

Velikost balení: 1 x 3 ml, 10 x 3 ml, 100 x 3 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ALMIRAL ampulky jsou na jedno použití.

Pro přípravu intravenózní infuze má být 1 ampulka naředěna 100 až 500 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy. Oba infuzní roztoky mají být nejdříve upraveny přidavkem 0,5 ml 8,4% roztoku bikarbonátu sodného nebo 1 ml 4,2% roztoku bikarbonátu sodného. Používejte pouze čiré roztoky. Připravujte za aseptických podmínek. Infuze musí být použita bezprostředně po její přípravě (viz též bod 4.2).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/741/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2024