

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АЛМИРАЛ 75 mg/ 3 ml инжекционен разтвор  
ALMIRAL 75 mg/ 3 ml solution for injection

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки милилитър от инжекционния разтвор АЛМИРАЛ съдържа 25 mg диклофенак натрий (diclofenac sodium).

Всяка ампула АЛМИРАЛ от 3 ml съдържа 75 mg диклофенак натрий (diclofenac sodium).

Помощни вещества с известно действие: бензилов алкохол (52,35 mg/ml), пропилен гликол (0,63 mg/ml), натриев метабисулфит (0,5 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.

АЛМИРАЛ е стерилен, бистър, безцветен до бледо жълт разтвор за интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

**Интрамускулна инжекция**

Лечение на:

- пристъпи на възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит и спондилоартроза, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставни мекотъкани заболявания;
- подагрозна криза;
- бъбречна и жлъчна колика;
- посттравматична и постоперативна болка, възпаление или подуване;
- болезнени и/или възпалителни състояния в гинекологията, например първична дисменорея или аднексит;
- тежки пристъпи на мигрена.

**Интравенозна инфузия**

- Лечение или профилактика на постоперативна болка в болнични условия.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране



на симптомите (вижте точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### *Възрастни*

АЛМИРАЛ инжекционен разтвор не трябва да се прилага за повече от 2 дни; при необходимост, лечението може да бъде продължено с АЛМИРАЛ таблетки.

#### **Специални групи пациенти**

##### *Педиатрична популация*

Поради високата доза АЛМИРАЛ инжекционен разтвор не е подходящ за деца и юноши.

##### *Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години)*

Обикновено не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти в старческа възраст. Въпреки това е необходимо повишено внимание поради основни медицински съображения, особено при немощни пациенти в старческа възраст или при тези с ниско телесно тегло (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### *Пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или със значителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване*

Обикновено лечението с АЛМИРАЛ при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или неконтролирана хипертония не се препоръчва. При необходимост, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване трябва да бъдат лекувани с АЛМИРАЛ само след внимателна преценка и само с дози  $\leq 100$  mg дневно, когато лечението продължава за повече от 4 седмици (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### *Бъбречно увреждане*

АЛМИРАЛ е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност (GFR  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (вижте точка 4.3 Противопоказания).

Тъй като не са провеждани специфични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане, не е необходимо извършването на специфични корекции на дозата. Необходимо е внимание при прилагането на диклофенак на пациенти с бъбречно увреждане (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### *Чернодробно увреждане*

АЛМИРАЛ е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.3 Противопоказания).

Тъй като не са провеждани специфични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, не е необходимо извършването на специфични корекции на дозата. Необходимо е внимание при прилагането на диклофенак на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Начин на приложение**

#### **Интрамускулни инжекции**



За да се избегне засягане на нерви или други тъкани в мястото на инжектиране (което може да доведе до мускулна слабост, мускулна парализа, хипоестезия и embolia cutis medicamentosa –синдром на Nicolau)), трябва да се спазват следните препоръки:

В повечето случаи дозата е една ампула от 75 mg дневно, приложена дълбоко интраглютеално в горния външен квадрант на глутеуса. При тежки случаи (напр. колики) дневната доза може по изключение да се повиши на две инжекции от 75 mg, разделени с интервал от няколко часа (по една във всеки глутеус). Друга възможност е приложението на една ампула от 75 mg да се комбинира с друга лекарствена форма на АЛМИРАЛ (например таблетки) до максимална дневна доза от 150 mg.

При пристъпи на мигрена клиничният опит е ограничен и се прилага начална доза от една ампула от 75 mg, приложена възможно най-бързо след началото на пристъпа, последвана при необходимост от супозитории до 100 mg в рамките на същия ден. Общата доза не трябва да надвишава 175 mg през първия ден.

#### **Интравенозни инфузии**

АЛМИРАЛ инжекционен разтвор не трябва да се прилага като болусни интравенозни инжекции.

Непосредствено преди инфузия АЛМИРАЛ инжекционен разтвор трябва да се разрежи с 0,9% физиологичен разтвор или 5% глюкоза, буферизирана с натриев бикарбонат според инструкциите описани в раздел 6,6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Препоръчват се два алтернативни режима на дозиране на АЛМИРАЛ инжекционен разтвор:

- За *лечение* на умерена до тежка постоперативна болка трябва да се приложат 75 mg за период от 30 минути до 2 часа. При необходимост, същата доза може да се приложи отново след няколко часа, но общата дневна доза не трябва да надвишава 150 mg за период от 24 часа.
- За *профилактика* на постоперативна болка след операцията трябва да се приложи натоварваща доза от 25 mg – 50 mg за 15 минути до 1 час, последвана от непрекъснатата инфузия от около 5 mg/час до максимална дневна доза от 150 mg.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, натриев метабисулфит или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вижте точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции).
- Анамнеза за кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация, свързани с предходно лечение с НСПВС. Активна или повторна поява на пептична язва/ кървене (два или повече отделни доказани епизода на язва или кървене).
- Последния триместър от бременността (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).
- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност (GFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Тежка сърдечна недостатъчност (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)



- Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/ или мозъчно-съдова болест.
- Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), АЛМИРАЛ е противопоказан и при пациенти, при които употребата на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС може да предизвика пристъпи на астма, ангиоедем, уртикария или остър ринит (например НСПВС-индуцирани реакции на кръстосана реактивност) (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### *Общи*

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте точка 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Инжекционният разтвор на диклофенак натрий не трябва да се прилага при недоносени бебета или новородени. Бензиловият алкохол може да предизвика токсични и анафилактични реакции при бебета и деца до 3 години.

Инструкциите за интрамускулна инжекция трябва да се спазват точно, за да се избегнат нежелани реакции на мястото на инжектиране, които могат да доведат до мускулна слабост, мускулна парализа, хипоестезия, embolia cutis medicamentosa (синдром на Nicolau) и некроза на мястото на инжектиране.

##### *Стомашно-чревни ефекти*

При всички НСПВС, включително и при диклофенак, са съобщавани случаи на кървене от стомашно-чревния тракт, язви или перфорация, които могат да бъдат фатални и могат да настъпят на всеки етап от лечението, със или без предупредителни симптоми или данни за анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти. Последствията са по-тежки при пациенти в старческа възраст. Ако при пациенти, лекувани с диклофенак, настъпи кървене от стомашно-чревния тракт или се образува язва, приемът на лекарството трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се налага строг медицински контрол и е необходимо специално внимание, когато диклофенак се предписва на пациенти със симптоми, указващи стомашно-чревни нарушения, или с анамнестични данни, предполагащи язва на стомаха или червата, кървене или перфорация (вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Рискът за кървене от стомашно-чревния тракт е по-висок при покачване на дозата на НСПВС и при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена от кървене или перфорация. При пациенти в старческа възраст има по-голям риск от по-честа поява на нежелани реакции при лечение с НСПВС, особено на кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация, които могат да бъдат фатални.

НСПВС, включително диклофенак, може да са свързани с увеличен риск от изтичане от стомашно-чревна анастомоза. Препоръчва се внимателно медицинско наблюдение и повишено внимание при употребата на диклофенак след стомашно-чревна хирургична интервенция.



За намаляване на риска от токсичност за стомашно-чревния тракт при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кървене или перфорация, и при пациенти в старческа възраст, лечението трябва да се започва и поддържа с най-малката ефективна доза.

При тези пациенти, а също и при пациенти, имащи едновременно нужда от лекарства, съдържащи ниски дози ацетилсалицилова киселина (ASA)/ аспирин или други продукти, за които е възможно да увеличат риска за стомашно-чревния тракт, трябва да се има в предвид комбинирана терапия с протективни продукти (например мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациенти с анамнеза за токсични прояви от страна на стомашно-чревния тракт, особено пациенти в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни симптоми от страна на корема (особено кървене). Препоръчва се внимателно приложение при пациенти, получаващи едновременно продукти, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като системни кортикостероиди, антикоагуланти, антитромботични продукти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Необходим е строг медицински контрол и внимание при пациенти с улцерозен колит или Болест на Крон, тъй като състоянието им може да се влоши (вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### *Чернодробни ефекти*

Необходим е строг медицински контрол, когато се предписва диклофенак на пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като състоянието им може да се влоши.

Както и при другите НСПВС, включително диклофенак, могат да се повишат стойностите на един или повече чернодробни ензими. Като предпазна мярка при продължително лечение с диклофенак (например под формата на таблетки или супозитории) е необходимо периодично да се следи чернодробната функция. Ако стойностите на чернодробните показатели продължават да бъдат извън нормата или се покачват в по-голяма степен, ако се появят признаци или симптоми на чернодробно заболяване, или ако настъпят други прояви (например еозинофилия, обрив), приложението на диклофенак трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи при употребата на диклофенак и без продормални симптоми.

Повишено внимание е необходимо при приложение на диклофенак при пациенти с чернодробна порфирия, поради възможността той да отключи пристъп на заболяването.

#### *Бъбречни ефекти*

Тъй като са докладвани случаи на задържане на течности и отоци по време на лечение с НСПВС, включително диклофенак, е необходимо особено внимание при пациенти с увредена сърдечна или бъбречна функция, с анамнеза за хипертония, пациенти в старческа възраст, пациенти, едновременно приемащи диуретици или продукти, които могат сериозно да повлияят бъбречната функция, както и при пациентите със съществено намаляване на екстрацелуларния обем, независимо от причината, например преди и след големи хирургични интервенции (вижте точка 4.3 Противопоказания). В тези случаи, като предпазна мярка при употребата на диклофенак се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Спирането на терапията обикновено се последва от възстановяване на изходното ниво.



### *Кожни ефекти*

Тежки кожни реакции, някои от които фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с приема на НСПВС, в това число и диклофенак (вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Изглежда, че най-високият риск за пациентите да имат тези реакции е рано в хода на лечението, в повечето случаи началото на реакцията настъпва в първия месец. Приемът на диклофенак трябва да се преустанови при първите прояви на кожен обрив, ливачични лезии или каквито и да било други прояви на свръхчувствителност.

Както при другите НСПВС, в редки случаи при лечение с диклофенак могат да настъпят алергични реакции, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, без предходна експозиция на лекарството. Реакциите на свръхчувствителност може също така да прогресират до синдром на Kounis — сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на такива реакции може да включват болка в гърдите, която възниква във връзка с алергична реакция към диклофенак.

### *Сърдечно-съдови ефекти*

Лечението с НСПВС, включително диклофенак, особено във високи дози и при продължително лечение, може да бъде свързано с леко повишен риск от сериозни сърдечно-съдови тромботични събития (включително инфаркт на миокарда и инсулт).

Обикновено лечението с диклофенак при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии) или неконтролирана хипертония не се препоръчва. При необходимост, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно заболяване, трябва да бъдат лекувани с диклофенак само след внимателна преценка и само с дози  $\leq 100$  mg дневно, когато лечението продължи за повече от 4 седмици.

Необходимостта на пациента от симптоматично облекчение и отговора към терапията трябва периодично да се преоценяват, особено когато лечението продължава за повече от 4 седмици. Пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на сериозни атеротромботични събития (например гръдна болка, недостиг на въздух, слабост, неясен говор), които могат да възникнат внезапно. В случай на подобно събитие, пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекар незабавно.

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно), и при продължително приложение, може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Необходимо е внимателно обмисляне при лечението с диклофенак на пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест.

Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка. Тъй като сърдечно-съдовият риск при диклофенак може да нарасне с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.

#### *Хематологични ефекти*

При продължителна употреба на диклофенак, както и при останалите НСПВС, е препоръчително редовно да се проследява кръвната картина.

Както останалите НСПВС, диклофенак може временно да потисне агрегацията на тромбоцитите. Пациентите с нарушения в кръвосъсирването трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

#### *Съпътстваща астма*

При пациентите с астма, в сравнение с другите пациенти, са по-чести сезонните алергични ринити, отоцит на носната лигавица (т. нар. носни полипи), хронични обструктивни белодробни заболявания или хронични инфекции на дихателните пътища (особено ако са свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакции спрямо НСПВС като екзацербация на астмата (т. нар. непоносимост към аналгетици/ аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария. Поради това при тези пациенти са необходими специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това се отнася също така и за пациенти, алергични към други субстанции, например кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Специално внимание е необходимо при парентерално приложение на диклофенак при пациенти с бронхиална астма, защото симптомите може да екзацербират.

#### *Реакции на мястото на инжектиране*

Съобщава се за реакции на мястото на инжектиране след интрамускулно приложение на диклофенак, включително некроза на мястото на инжектиране и *embolia cutis medicamentosa*, известна също като синдром на Nicloau (особено след неволно подкожно приложение). Подходящият избор на игла и техника на инжектиране трябва да се спазват по време на *i.m.* приложение на диклофенак (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст поради основни медицински съображения, особено при немощни пациенти и при пациенти с ниско телесно тегло.

#### *Взаимодействие с НСПВС*

Трябва да се избягва едновременното приложение на диклофенак и системни включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, поради възможността от



нежелани реакции (вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

*Маскиране признаците на инфекция*

Подобно на останалите НСПВС, поради фармакодинамичните си свойства диклофенак може да маскира признаците и симптомите на инфекции.

**АЛМИРАЛ съдържа бензилов алкохол.** Той не трябва да бъде прилаган при недоносени бебета и новородени. Той може да причини токсични реакции и анафилактични реакции при бебета и деца до 3-годишна възраст.

**АЛМИРАЛ съдържа също пропилен гликол и натриев метабисулфит.** Пропилен гликолът може да причини симптоми, подобни на алкохолно опиянение. Натриевият метабисулфит може рядко да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

**4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Изброените по-долу взаимодействия включват наблюдаваните при диклофенак инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми на диклофенак.

**Наблюдавани взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание**

*СУР2С9 инхибитори:* Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и СУР2С9 инхибитори (вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на пиковите плазмени концентрации и експозицията на диклофенак.

*Литий:* При едновременно приложение с литий, диклофенак може да повиши плазмените концентрации на литий. Препоръчва се проследяване на серумните нива на литий.

*Дигоксин:* При едновременно приложение, диклофенак може да повиши плазмените концентрации на дигоксин. Препоръчва се проследяване на серумните нива на дигоксин.

*Диуретици и антихипертензивни лекарства:* Както при останалите НСПВС, едновременното приложение на диклофенак с диуретици и антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори)) може да намали антихипертензивния им ефект. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание и пациентите, най-вече тези в старческа възраст, периодично трябва да проследяват стойностите на артериалното си налягане. Поради повишения риск от нефротоксичност (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и да им бъде проследявана бъбречната функция при започване на комбинирано лечение с диуретици и АСЕ инхибитори, както и периодично след това.

*Циклоспорин и такролимус:* Както останалите НСПВС, диклофенак може да повиши нефротоксичността на циклоспорин, поради повлияване на бъбречните простагландини. Поради това, той трябва да се прилага в по-ниски дози, отколкото при пациенти, които не приемат циклоспорин или такролимус.





*Лекарства, причиняващи хиперкалиемия:* Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да бъде свързано с повишени серумни нива на калий, които следва да се проследяват често (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Хинолонови антибактериални лекарства:* Съобщени са изолирани случаи на гърчове, които може да са предизвикани от едновременното приложение на хинолони и НСПВС.

#### **Очаквани взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание**

*Други НСПВС и кортикостероиди:* Едновременното приложение на диклофенак с други системни НСПВС или кортикостероиди може да повиши честотата на нежеланите стомашно-чревни лекарствени реакции (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Антикоагуланти и антитромбоцитни средства:* Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

*Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС (SSRI)):* Едновременното приложение на системни НСПВС, включително диклофенак, и СИОЗС може да увеличи риска от кървене от стомашно-чревния тракт (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Антидиабетни лекарствени продукти:* Клиничните проучвания показват, че диклофенак може да се прилага едновременно с перорални антидиабетни лекарства без да повлиява техния клиничен ефект. В хода на лечение с диклофенак, обаче, се съобщава за изолирани случаи на хипогликемия и хипергликемия, налагащи промени в дозата на антидиабетните продукти. Във връзка с това, като предпазна мярка се препоръчва наблюдение на нивата на кръвната захар по време на едновременното приложение на двата продукта. Има изолирани съобщения за метаболитна ацидоза, когато диклофенак се прилага едновременно с метформин, особено при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане.

*Метотрексат:* Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като така повишава нивата на метотрексат. Повишено внимание е необходимо при приложение на НСПВС, включително диклофенак, в срок по-малък от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, поради възможността за повишаване на плазмената концентрация на метотрексат и увеличаване на токсичността му.

*Фенитоин:* Препоръчва се мониториране на плазмената концентрация на фенитоин при едновременната му употреба с диклофенак, поради очаквано увеличение на експозицията на фенитоин.

*Колестипол и холестирамин:* Тези вещества може да предизвикат забавяне или намаляване на усвояването на диклофенак. Поради това се препоръчва приложение на



диклофенак най-малко един час преди или 4-6 часа след прилагане на колестипол/холестирамин.

*СУР2С9 индуктори:* Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и СУР2С9 индуктори (като рифампицин), което може да доведе до значително намаляване на плазмените концентрации и експозицията на диклофенак.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Няма достатъчно данни, за да се направят конкретни препоръки за лечение на жени с детероден потенциал.

##### Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или развитието на ембриона или плода. Данни от епидемиологично проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастросхизис след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в началото на бременността.

Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации се повишава от >1% до приблизително 1,5%.

Смята се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на лечението. При животни, приложението на инхибитори на простагландиновия синтез може да доведе до увеличена пред- и пост имплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност.

В допълнение се съобщава за увеличен брой различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез по време на бременността. Диклофенак не трябва да се приема през първия и втория триместър от бременността, освен ако не е крайно необходимо. В случай че диклофенак се приема от жена, която се опитва да забременее или по време на първия и втория триместър от бременността, трябва да се прилага възможно най-ниската доза за най-кратък период от време.

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на диклофенак може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. В допълнение, има съобщения за стесняване на ductus arteriosus след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Поради това, през първия и втория триместър от бременността диклофенак не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако диклофенак се приема от жена, която се опитва да забременее или през първия и втория триместър от бременността, дозата трябва да бъде възможно най-ниска, а продължителността на лечение възможно най-кратка. След излагане на диклофенак в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък трябва да се има предвид антенатално наблюдение за олигохидрамнион и стесняване на дуктус артериозус. Приемът на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на ductus arteriosus.

По време на третия триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:



- сърдечно-пулмонална токсичност (преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вижте по-горе).

Могат да изложат майката и зародиша в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене и съсирване, които може да се проявят дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавено или продължително раждане.

Следователно, употребата на диклофенак по време на третия триместър от бременността е противопоказана (вижте точки 4.3 и 5.3).

#### Кърмене

Както и други НСПВС, диклофенак преминава в кърмата в малки количества. Поради това, диклофенак не трябва да се приема по време на кърмене, за да се избегнат нежеланите лекарствени ефекти за кърмачето.

#### Фертилитет

Както и други НСПВС, приложението на диклофенак може да увреди женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които правят опити да забременеят. При жени, които имат трудности при забременяване или се изследват за безплодие, трябва да се обсъди прекратяване на употребата на диклофенак.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите, които имат зрителни нарушения, чувстват замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система докато приемат диклофенак, трябва да се въздържат от шофиране или да работят с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Данните от клиничните проучвания и епидемиологичните данни еднакво сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт), свързани с употребата на диклофенак, особено при висока доза (150 mg дневно) и при продължително лечение (вижте точка 4.3 Противопоказания и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са докладвани при клинични изпитвания и/или от спонтанни съобщения, или от литературни източници и са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. Във всеки системно-органичен клас нежеланите реакции са подредени според честотата като най-честите са на първо място. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като е използвана следната конвенция (CIOMS II): много чести ( $>1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), много редки ( $<1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции включват съобщения при употреба на диклофенак инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми на диклофенак, както при краткосрочна, така и при продължителна употреба.



**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много редки	Абсцес в мястото на инжектиране
С неизвестна честота	Некроза на мястото на инжектиране
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (включително хипотония и шок)
Много редки	Ангиоедем (включително лицев едем)
<b>Психични нарушения</b>	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, нощни кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие, замаяност
Редки	Сънливост
Много редки	Парестезия, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, промяна във вкуса (дисгеузия), мозъчно-съдов инцидент
<b>Нарушения на очите</b>	
Много редки	Нарушение на зрението, замъглено виждане, диплопия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести	Световъртеж
Много редки	Влошен слух, тинитус
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести*	Инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, палпитации, гръдна болка
С неизвестна честота	Синдром на Kounis
<b>Съдови нарушения</b>	
Много редки	Хипертония, васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки	Астма (включително задух)
Много редки	Пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, флатуленция, намален апетит
Редки	Гастрит, кървене от стомашно-чревния тракт, хематемеза, мелена, кървава диария, стомашна или чревна язва със или без кървене или перфорация.
Много редки	Колит (включително хеморагичен колит и екзацербации на улцерозен колит или болест на Крон), запек, стоматит (включително улцерозен стоматит), глосит, нарушения на хранопровода, диафрагма-подобни стеснения на червата, панкреатит
С неизвестна честота	Исхемичен колит



честота	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Увеличение на стойностите на трансаминазите
Редки	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения
Много редки	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив
Редки	Уртикария
Много редки	Булозен дерматит, екзема, еритема, еритема мултиформе, Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (Синдром на Лайъл), ексфолиативен дерматит, косопад, реакции на фоточувствителност, пурпура, пурпура на Schonlein-Henoch, сърбеж
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много редки	Остро бъбречно увреждане (остра бъбречна недостатъчност), хематурия, протеинурия, нефрозен синдром, тубуло-интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	Реакция на мястото на приложение, болка, индукция (втвърдяване)
Редки	Оток, некроза на мястото на приложение

\*Честотата отразява данни от продължително лечение с високи дози (150 mg)

#### Нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опис (с неизвестна честота)

Следната нежелана лекарствена реакция е съобщена повреме на постмаркетинговия опит с диклофенак. Тъй като тази реакция е съобщена доброволно от популация с неопределен размер, не е възможно надеждно да се определи нейната честота, която следователно е категоризирана като с неизвестна честота.

#### Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит (с неизвестна честота)

<b>Реакции на мястото на инжектиране</b>	
С неизвестна честота	Embolia cutis medicamentosa (синдром на Nicolau)

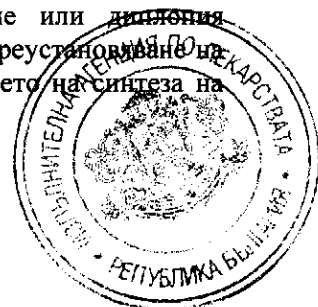
#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Атеротромботични събития

Фармакоепидемиологичните данни и тези от мета-анализа сочат за леко повишаване на риска от атеротромботични събития (например инфаркт на миокарда), свързани с употребата на диклофенак, особено при високи дози (150 mg дневно) и по време на продължително лечение (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### Визуални ефекти

Визуалните смущения като зрително увреждане, замъглено зрение или диплопия изглеждат ефекти на класа на НСВПС и обикновено са обратими при преустановяване на лечението. Вероятният механизъм на зрителни смущения е инхибирането на синтеза на



простагландини и други свързани съединения, които променят регулирането на кръвния ток на ретината, което води до потенциални промени в зрението. Ако такива симптоми се проявят по време на лечението с диклофенак, е добре да се обмисли офталмологично изследване, за да се изключат други причини.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква за съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

### **Симптоми**

Няма типична клинична картина, асоциирана с предозиране с диклофенак. Предозирането може да предизвика симптоми като: повръщане, стомашно-чревна кървене, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случаи на значимо отравяне е възможно да настъпят остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане.

### **Терапевтични мерки**

Лечението на остротото отравяне с НСПВС, включително диклофенак, включва главно поддържащи мерки и симптоматично лечение. За усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и потискане на дишането се прилагат поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Малко вероятно е специални мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия да помогнат за елиминиране на НСПВС, тъй като степента на тяхното свързване с протеините е висока и метаболизмът им е екстензивен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни, производни на оцетната киселина и сродни вещества, АТС код: M01AB 05.

#### Механизъм на действие

АЛМИРАЛ съдържа диклофенак натрий, нестероидно вещество с изразени антиревматични, противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. За основен механизъм на действие се счита инхибирането на простагландиновия синтез, което е демонстрирано експериментално. Простагландините играят основна роля в процесите на възпаление, болка, повишаване на температурата.



*In vitro* диклофенак натрий не потиска биосинтеза на протеогликани в хрущяла до концентрации, еквивалентни на тези, достигнати при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

При ревматични заболявания противовъзпалителните и аналгетичните свойства на диклофенак предизвикват значително облекчение на симптомите и признаците като болка при покой, болка при движение, сутрешна скованост и оток на ставите и води до функционално подобрене.

Установено е, че диклофенак притежава значителна аналгетична активност при умерена до тежка болка от неревматичен произход, като този ефект настъпва след 15 до 30 минути.

Диклофенак има благоприятен ефект при мигренозни пристъпи.

При посттравматични и постоперативни възпалителни състояния диклофенак бързо успокоява спонтанната болка и болката при движение и намалява подуването при възпаление и отока на раната.

При едновременно приложение на опиати за лечение на постоперативна болка, диклофенак значително намалява необходимостта от техния прием.

Ампулите диклофенак са особено подходящи за начално лечение на възпалителни и дегенеративни ревматични заболявания и на болезнени състояния от възпалителен и неревматичен произход.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След интрамускулно приложение на 75 mg резорбцията започва веднага, а средните плазмени концентрации от около 2,5 µg/ml (8 µmol/l) се достигат след около 20 минути.

При приложение на 75 mg диклофенак в интравенозна инфузия за 2 часа средните пикови плазмени концентрации са около 1,9 µg/ml (5,9 µmol/l). По-кратките инфузии водят до повисоки пикови плазмени концентрации, докато по-продължителните инфузии създават плато на концентрация, което е пропорционално на скоростта на инфузия след 3 до 4 часа. Обратно, плазмените концентрации намаляват бързо след достигане на пиковите нива след интрамускулна инжекция или приложение на стомашно-устойчиви таблетки или супозитории.

Площта под концентрационната крива (AUC) след мускулно или венозно приложение е около 2 пъти по-голяма от тази след перорално или ректално приложение, защото половината от активното вещество се метаболизира по време на първото преминаване през черния дроб ("first pass" ефект), когато се използват пероралният или ректален начин на приложение.

Фармакокинетичното поведение не се променя при повтарящо се приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчителните дозови интервали.

### Разпределение



99,7% от диклофенак се свързва със серумните протеини, главно с албумин (99,4%). Установеният обем на разпределение се изчислява на 0,12-0,17 l/kg.

Диклофенак преминава в синовиалната течност, където максимални концентрации се установяват 2-4 часа след достигане на пиковите плазмени нива. Елиминационният полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на пикови плазмени нива, концентрацията на активното вещество е вече по-висока в синовиалната течност в сравнение с плазмата и остава такава до 12 часа.

Диклофенак е бил открит в ниска концентрация (100 ng/ml) в кърмата на една майка. Очакваното количество, приемано от детето при консумация на мляко, е еквивалентно на доза от 0,03 mg/kg дневно.

#### Биотрансформация/ метаболизъм

Биотрансформацията на диклофенак се извършва частично чрез глюкурониране на интактната молекула, но главно чрез единично и многократно хидроксилиране или метоксилиране, в резултат на което се получават няколко фенолови метаболита (3'-хидрокси-, 4'-хидрокси-, 5-хидрокси-, 4',5-хидрокси и 3'-хидрокси-4'-метокси-диклофенак), повечето от които се конвертират до глюкуронови конюгати. Два от тези фенолови метаболити са биологично активни, но в много по-малка степен от диклофенак.

#### Елиминиране

Тоталният системен клирънс на диклофенак от плазмата е  $263 \pm 56$  ml/min (средна стойност  $\pm$ SD). Терминалният плазмен полуживот е 1-2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни, също имат кратък полуживот от 1 до 3 часа. Един от метаболитите, 3'-хидрокси-4'-метокси-диклофенак, има много по-дълъг плазмен полуживот. Този метаболит обаче е практически неактивен.

Около 60% от приетата доза се излъчва с урината като глюкуронови конюгати на интактната молекула и като метаболити, повечето от които също се превръщат в глюкуронови конюгати. По-малко от 1% се излъчва като непроменено вещество. Останалата част от дозата се елиминира под формата на метаболити чрез жлъчния сок в изпражненията.

#### Линейност/ нелинейност

Резорбираното количество е в линейна зависимост от големината на приложената доза.

#### Специални групи пациенти

Не са наблюдавани значими различия в резорбцията, метаболизма или елиминирането на лекарството в зависимост от възрастта.

При пациенти, страдащи от нарушение на бъбречна функция, от кинетиката на единична доза не могат да се направят изводи за кумулиране на непроменено активно вещество при използване на обичайните терапевтични схеми. При креатининов клирънс по-малък от 10 ml/min изчисленото равновесно състояние на плазмените нива на хидрокси-метаболитите е около 4 пъти по-високо, отколкото при нормалните пациенти. В тези случаи обаче, метаболитите се елиминират чрез жлъчката.

При пациенти с хроничен хепатит или компенсирана чернодробна цироза, кинетиката и метаболизмът на диклофенак са същите, както при пациенти без чернодробно заболяване.





### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проучвания за токсичност с единична и повтарящи се дози, както и от проучванията за генотоксичност, мутагенност и карциногенност с диклофенак не показват риск за хората при определената терапевтична доза. Липсват доказателства от стандартни предклинични изпитвания върху животни, че диклофенак има тератогенен потенциал при мишки, плъхове или зайци.

Диклофенак не повлиява фертилитета при плъхове. С изключение на минимални ефекти върху плода в дози, токсични за майката, пре-, пери- и постнаталното развитие на поколението не са засегнати.

Приложението на НСПВС (включително диклофенак) потиска овулацията при зайци и имплантацията и плацентацията при плъхове, което може да доведе до преждевременно затваряне на дуктус артериозус при бременни плъхове. При плъхове, токсични за майката дози диклофенак са свързани с дистокия, увеличена продължителност на бременността, намалена преживяемост на плода и вътрематочно забавяне на растежа. Леките ефекти на диклофенак върху репродуктивните показатели и раждането, както и вътреутробната констрикция на дуктус артериозус са фармакологични последици от този клас на инхибитори на простагландиновия синтез (вижте точка 4.3 Противопоказания и точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол  
Натриев формалдеhid сулфоксилат  
Пропилен гликол  
Натриев метабисулфит (E223)  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### 6.2. Несъвместимости

По принцип разтворът за инжекции АЛМИРАЛ не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори.

Инфузионните разтвори на 0,9% натриев хлорид и 5% глюкоза без натриев карбонат, като допълнително средство, крият риск от пренасищане, вероятно водещ до образуване на кристали или преципитати. Не трябва да се използват други инфузионни разтвори, освен препоръчаните.

### 6.3. Срок на годност

3 години

Интравенозната инфузия трябва да започне веднага след приготвяне на разтвора (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа). Инфузионните разтвори не трябва да се съхраняват.



#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

АЛМИРАЛ 75 mg/ 3 ml инжекционен разтвор се предлага в стъклени ампули от стъкло тип I за еднократна употреба, съдържащи 3 ml разтвор на диклофенак натрий с концентрация 25 mg/ml, опаковани по 5 или 10 броя в картонена кутия, придружени с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Следните указания за интрамускулна инжекция трябва да се следват, за да се избегне увреждане на нерв или друга тъкан на мястото на инжектиране.

Да се инжектира или дълбоко мускулно в горния външен квадрант на глутеуса, или венозно в бавна интравенозна инфузия след разтваряне при спазване на следните инструкции. Всяка ампула е за еднократна употреба. Разтворът трябва да бъде използван веднага след отваряне. Всяко останало в ампулата количество трябва да се изхвърли.

Трябва да се използват подходяща техника на инжектиране и дължина на иглата (като се има предвид дебелината на глутеалната мазнина на пациента), за да се избегне неволно подкожно приложение на инжекцията на АЛМИРАЛ.

В зависимост от желаната продължителност на инфузия (вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение) смесете 100 – 500 ml изотоничен разтвор (0,9% натриев хлорид) или 5% глюкоза с разтвор на натриев бикарбонат за инжекции и добавете съдържанието на една ампула АЛМИРАЛ към този разтвор. И двата разтвора трябва да се буферират с натриев бикарбонат инжекционен разтвор (0,5 ml от 8,4% разтвор или 1 ml от 4,2% разтвор, или съответния обем при различна концентрация), от флакон с натриев бикарбонат, отворен непосредствено преди приложението. Трябва да се използват само чисти разтвори. Ако забележите кристали или преципитати, инфузионният разтвор не трябва да се прилага.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №: 20010278



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 06 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 10 февруари 2012 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2022

