

2001278
BG/HA/HB-48108
15-10-2019

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 отоци;
- 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 два 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

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.4).

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 заболяване могат да бъдат лекувани с АЛМИРАЛ само след внимателна преценка и само с дози ≤ 100 mg дневно, когато първоначалното лечение с АЛМИРАЛ инжекционен разтвор бъде продължено с АЛМИРАЛ таблетки за повече от 4 седмици.

Бъбречно увреждане

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

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 леко до умерено бъбречно увреждане (вижте точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

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

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 точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Интрамускулни инжекции

Трябва да се спазват следните препоръки, за да се избегне засягането на нерв или друга тъкан на мястото на инжектиране:

В повечето случаи дозата е една ампула от 75 mg дневно, приложена дълбоко интраглютеално в горния външен квадрант на глутеуса. При тежки случаи (напр. ^{кошика} 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).



Алтернативно, една ампула от 75 mg може да бъде комбинирана с друга форма на АЛМИРАЛ (таблетки) до достигане на максималната 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 започване на интравенозна инфузия АЛМИРАЛ трябва да бъде разтворен в 100 – 500 ml разтвор на натриев хлорид (0.9%) или разтвор на глюкоза (5%). И двата разтвора трябва да се буферират с разтвор на натриев бикарбонат (5 ml 8.4% или 1 ml 4.2%). Трябва да се използват само бистри разтвори.

Препоръчват се два алтернативни режима на дозиране:

- За *лечение* на умерена до тежка следоперативна болка се прилагат 75 mg чрез инфузия продължаваща от 30 минути до 2 часа. Ако е необходимо, дозата може да се повтори след няколко часа, но общата дневна доза не трябва да надвишава 150 mg за период от 24 часа.
- За *профилактика* на следоперативна болка след операцията трябва да се приложи натоварваща доза от 25 mg до 50 mg за 15 минути до 1 час, последвана от непрекъсната инфузия на около 5 mg/час докато се достигне максималната дневна доза от 150 mg.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вижте точки 4.4 и 4.8).
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС.
- През последния триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Тежка сърдечна недостатъчност (вижте точка 4.4)
- 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 при пациенти, при които пристъпите на астма, уртикария или остър ринит се провокират от ацетилсалицилова киселина или други НСПВС (вижте точки 4.4 и 4.8).

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 и некроза на мястото на инжектиране.

Стомашно-чревни ефекти

При всички НСПВС, включително 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 бъде преустановен.

Както при всички други 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). Рискът от 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.

За намаляване на риска от стомашно-чревна токсичност 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-ниската ефективна доза.

При тези пациенти, а също и при пациенти, които имат нужда едновременно 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 предвид комбинирана терапия с протективни продукти (например мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациенти с анамнеза за токсични стомашно-чревни прояви, особено пациенти в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (особено кървене). Препоръчва се внимателно приложение при пациенти, получаващи едновременно продукти, които могат да повишат риска от кървене, като системни кортикостероиди, антикоагуланти, антитромботични продукти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вижте точка 4.5).

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).

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.

Чернодробни ефекти

Необходим е строг медицински контрол, когато диклофенак се предписва 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 е необходимо периодично да се следи чернодробната функция. Ако стойностите на чернодробните показатели продължават да бъдат извън нормата или се покачват в голяма степен, ако се появят признаци или симптоми на чернодробно заболяване, или ако настъпят други прояви (еозинофилия, обрив), приложението на диклофенак трябва да бъде преустановено.

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). 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

Във връзка с приложението на НСПВС много рядко са съобщавани тежки кожни реакции, някои от които с фатален изход, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (вижте точка 4.8). Изглежда, че пациентите са с най-висок риск от такива реакции в началните етапи на лечението, в повечето случаи началото на реакцията се проявява в рамките на първия месец от лечението. Лечението с диклофенак трябва да се преустанови при първата поява на кожен обрив, лигавична лезия или каквито и да било 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 Коупис — 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, могат да бъдат лекувани с диклофенак само след внимателна преценка и само с дози ≤ 100 mg дневно, когато първоначалното лечение с диклофенак инжекционен разтвор бъде продължено с диклофенак таблетки или супозитории за повече от 4 седмици.



Необходимостта на пациентите от симптоматично облекчение и отговора към лечението трябва да бъдат преоценявани периодично, особено когато лечението продължава повече от 4 седмици. Пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на сериозни атеротромботични събития (например болка в гърдите, 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).

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 отговора към лечението.

Хематологични ефекти

При продължителна употреба на диклофенак, както и при останалите НСПВС е препоръчително редовно проследяване на 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, отокът 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), оток 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 вещества, например с кожни реакции, сърбеж или уртикария.

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

Пациенти в старческа възраст

Особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст поради основни медицински съображения. При тези пациенти, както и при пациенти с ниско телесно тегло се препоръчва употребата на най-ниската ефективна доза.

Взаимодействие с НСПВС



Трябва да се избягва едновременното приложение на диклофенак и системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, поради възможността от нежелани реакции (вижте точка 4.5).

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

Мощни CYP2C9 инхибитори: Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и мощни CYP2C9 инхибитори (вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на пиковите плазмени концентрации и експозицията на диклофенак поради инхибиране на неговия метаболизъм.

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 с дигоксин, 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), пациентите трябва да бъдат добре хидратирани, а бъбречната им функция трябва да бъде проследявана при започване на комбинирано лечение с диуретици и АСЕ инхибитори, както и периодично след това.

Циклоспорин: 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.

Лекарства, причиняващи хиперкалиемия: Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм



свързано с повишени серумни нива на калий, които следва да се проследяват често (вижте точка 4.4).

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).

Антикоагуланти и антитромбоцитни средства: Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене. 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).

Антидиабетни лекарствени продукти: Клиничните проучвания показват, че диклофенак може да се прилага едновременно с перорални антидиабетни лекарства без да повлиява техния клиничен ефект. Въпреки това, в хода на лечение с диклофенак са съобщени изолирани случаи на хипогликемия и хипергликемия, налагащи промяна 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.

Метотрексат: Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като 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.

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

Няма достатъчно данни за употребата на диклофенак при бременни жени. Поради това, диклофенак не трябва да се използва през първите два триместъра от бременността, освен ако очакваните ползи за майката надвишават рисковете за плода. Както при останалите НСПВС, употребата на диклофенак през третия триместър от бременността е противопоказана поради възможността за маточна инерция и/или преждевременно затваряне на дуктус артериозус (вижте точка 4.3).

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 фертилитета при жени 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 избягват да шофират 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 и точка 4.4).

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 системо-органични класове. Във всеки системо-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: 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза
Инфекции и инфестации	
С неизвестна честота	Некроза на мястото на инжектиране
Нарушения на имунната система	
Редки	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (включително хипотония и шок)
Много редки	Ангиоедем (включително оток на лицето)



Психични нарушения	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Редки	Сънливост
Много редки	Парестезия, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, промяна във вкуса (дисгеузия), мозъчно-съдов инцидент
Нарушения на очите	
Много редки	Нарушение на зрението, замъглено зрение, диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Вертиго
Много редки	Влошен слух, тинитус
Сърдечни нарушения	
Нечести*	Инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, палпитации, болка в гърдите
С неизвестна честота	Синдром на Kounis
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония, васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Астма (включително диспнея)
Много редки	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
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 с или без кървене или перфорация.
Много редки	Колит (включително хеморагичен колит и екзацербации на улцерозен колит или болест на Крон), запек, стоматит, глосит, нарушения на хранопровода, диафрагма-подобни стеснения на червата, панкреатит
С неизвестна честота	Исхемичен колит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени трансаминази
Редки	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения
Много редки	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
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, алергична пурпура, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	



Много редки	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефротичен синдром, тубуло-интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакция на мястото на приложение, болка, индурация (втвърдяване)
Редки	Оток

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

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).

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

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма типична клинична картина, асоциирана с предозиране с диклофенак. Предозирането може да предизвика симптоми като: повръщане, стомашно-чревно 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 острото 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.

Диклофенак натрий *in vitro* 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 диклофенак резорбцията започва веднага, а средните плазмени концентрации от около 2.2 µg/ml (8µmol/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-кратки инфузии водят до високи 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 кривата (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, 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 максималните концентрации са измерени 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

Биотрансформирането 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 трансформират в 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±56 ml/min (средна стойност ±SD). Терминалният плазмен полуживот е 1-2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни метаболита, също имат кратък полуживот от 1-3 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 <10 ml/ min изчисленото равновесно състояние на плазмените нива на хидрокси-метаболитите е около 4 пъти по-високо, отколкото при пациентите без бъбречна недостатъчност. 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 определена 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 точки 4.3 и 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

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

6.2. Несъвместимости

Ампулите, които се прилагат интрамускулно (im) или интравенозно (iv) като инфузия, не трябва да се смесват с други инжекционни разтвори.

6.3. Срок на годност

3 години

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



АЛМИРАЛ ампули са за еднократна употреба. Да се отварят при асептични условия. Да не се смесват с други инжекционни разтвори.

За приготвяне на инфузионни разтвори АЛМИРАЛ трябва да се използва за приготвяне на пресни инфузионни разтвори, които трябва да се използват наведнъж изцяло. Инфузионните разтвори не трябва да бъдат съхранявани след приготвяне.

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

Reg. №: 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

08/2019

