

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>
Към РУ 11-1362 / 28.12.04
Одобрено: 9 / 04.12.07

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ALMIRAL

(Diclofenac)

1. Наименование на лекарствения продукт

Almiral solution for injection 25 mg/ml

Алмирал инжекционен разтвор 25 mg/ml

2. Качествен и количествен състав

Всеки милилитър от инжекционния разтвор Almiral съдържа като лекарствено вещество 25 mg diclofenac sodium.

За помощни вещества, виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Интрамускулна инжекция:

Лечение на:

- Пристъпи на възпалителни и дегенеративни форми на ревматизъм, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит



остеоартрит, спондилоартрит, болезнени симптоми на гръбначния стълб, извънставен ревматизъм;

- Остри пристъпи на подагра;
- Бъбречна и жлъчна колика;
- Пост-травматична и пост-оперативна болка, възпаление или отоци;
- Тежки пристъпи на мигрена.

Интравенозна инфузия:

Лечение или профилактика на пост-оперативна болка в болнични условия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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 т.4.4.).

Възрастни:

Интрамускулни инжекции:

Инжекционният разтвор Almiral се използва в повечето случаи в доза 75 mg (една ампула) дневно, приложена дълбоко интраглютеално в горния външен квадрант на глутеуса. При тежки случаи (напр. колика) дневната дозировка може по изключение да се повиши до 150 mg дневно, или 2 инжекции от 75 mg, разделени с интервал от няколко часа (по една във всеки глутеус).



При пристъпи на мигрена клиничният опит е ограничен и се прилага начална дозировка от 1 ампула от 75 mg, приложена колкото е възможно най-бързо след настъпване на пристъпа, последвана при необходимост от друга лекарствена форма, различна от парентералната на diclofenac до 100 mg в рамките на същия ден. Общата дозировка не трябва да надвишава 175 mg през първия ден.

Интравенозни инфузии:

Инжекционният разтвор Almiral не трябва да се прилага като болусни интравенозни инжекции.

Може да се препоръчат 2 различни схеми на дозирание:

- 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 4-6 часа, но общата дневна дозировка не трябва да надвишава 150 mg за период от 24 часа.
- За профилактика на следоперативна болка – най-напред след операцията се влива натоварваща доза от 25 mg до 50 mg за 15 минути до 1 час, последвана от непрекъснатата инфузия на 5 mg/час докато се достигне максималната дневна доза от 150 mg.

Общата дневна доза, независимо от начина на приложение не трябва да надвишава 150 mg.



Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетиката не е смутена при пациенти в напреднала възраст, но както и всички нестероидни противовъзпалителни средства трябва да се използва предпазливо и да се използва най-ниската ефективна доза, особено при немощни пациенти с ниско телесно тегло.

Чернодробна или бъбречна недостатъчност:

Трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите да се наблюдават, тъй като може да се получи смущение на бъбречната функция.

Деца /1 – 12 години/

Тази лекарствена форма и количество на лекарственото вещество не се препоръчва за употреба от деца.

4.3. Противопоказания

Анамнеза за стомашно-чревна кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС. Активна пептична язва / хеморагия, или анамнеза за рекурентна пептична язва / хеморагия (два или повече отделни епизода с доказана улцерации / хеморагия).

Известна свръхчувствителност към diclofenac или към помощните вещества.

Пациенти, с или без хронична астма, при които ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства



/НВПВС/ са предизвикали астматичен пристъп, уртикария или остър ринит.

Само за инжекционния разтвор при интравенозно приложение: съпътваща употреба на НСПВС или антикоагуланти, включително и ниска доза хепарин, анамнеза за хеморагична диатеза, потвърден или подозиран мозъчен кръвоизлив, операции с висок риск от кръвоизливи, астма в анамнезата, умерена до тежка бъбречна недостатъчност /серумен креатинин > 160 $\mu\text{mol/l}$ /, хиповолемия или дехидратиране. Тежка сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Трябва да се избягва съвместната употреба на Almiral с други НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2.

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 т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Пациенти в напреднала възраст: пациентите в напреднала възраст са с повишена честота на нежелани реакции към НСПВС, особено стомашно-чревна кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.



Стомашно-чревно кървене, улцерация и перфорация: за всички НСПВС са съобщавани стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да доведат до фатален изход, във всяка фаза на лечението, с или без някакви предупредителни симптоми, с или без минала анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития.

Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация става по-висок с повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (виж точка 4.3), и при пациенти в напреднала възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската налична доза. За тези пациенти трябва да се има предвид комбинирана терапия с протективни агенти (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа), а също и при пациенти, имащи необходимост от ниски дози аспирин или други лекарствени продукти, за които е вероятно да повишат стомашно-чревния риск (Виж по-долу и 4.5).

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (специално стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи от лечението.

Необходимо е внимание при пациенти, получаващи съпътстващо лечение, което може да повиши риска от улцерация или кървене, като например перорални кортикостероиди, антикоагуланти като



селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антиагреганти, като аспирин (виж точка 4.5).

Когато се проявят стомашно-чревни кървене или улцерация, при пациенти получаващи Almiral, лечението трябва да се прекрати.

НСПВС трябва да се прилагат с внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като може да се обостри състоянието им (виж точка 4.8 – нежелани лекарствени реакции).

Пациентите с тежка чернодробна функционална недостатъчност трябва да бъдат под непосредствено лекарско наблюдение.

Във връзка с приложението на НСПВС много рядко е съобщавана възможна поява на тежки кожни реакции и сериозни животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност (т.е. анафилактични реакции), някои от които с фатален изход, включително екфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (виж 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. Almiral трябва да се прекъсне при първата поява на кожен обрив, лигавична лезия или някакъв друг симптом на свръхчувствителност.



Помощното вещество натриев метабиисулфит може да доведе до изолирани случаи на свръхчувствителност.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

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 (150mg дневно) и при продължително приложение може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.8).

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Пациентите с бъбречно, чернодробно или сърдечно увреждане, пациенти в напреднала възраст, пациенти лекувани с диуретици и пациенти със значително намаление на обема на екстрацелуларното пространство, независимо от причината за това, трябва да бъдат под наблюдение, тъй като по време на прилагане на diclofenac събитията



на бъбречната функция може да се влоши. Бъбречната функция трябва да се проследява и да се използва най-ниската ефективна доза.

Обикновено след прекратяване на терапията бъбречната функция се възстановява.

Ако чернодробните функционални проби продължават да бъдат извън нормата или се влошават, ако се появат симптоми на чернодробно заболяване, или еозинофилия, и/или обрив, лечението трябва да се преустанови. Може да се появи хепатит, без продромни симптоми. При чувствителни пациенти може да се отключи пристъп на чернодробна порфия, при употреба на diclofenac.

Приложен във висока доза, diclofenac може да подтиска обратимо агрегацията на тромбоцити.

При продължително лечение, особено при пациенти в напреднала възраст, трябва да се проследява броя на кръвните клетки както и бъбречната и чернодробна функция.

Подобно на останалите НСПВС, diclofenac може да замаскира признаците и симптомите на инфекции, поради фармакодинамичните им свойства.

Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи съвместно други лекарствени продукти, които могат да повишават риска от разязвяване или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти



warfarin, селективни инхибитори на серотониновото захващане или антиагреганти, като ацетилсалицилова киселина.

Налични са данни, че лекарствените продукти, които инхибират циклооксигеназата / синтеза на простагландини могат да нарушат фертилитета при жени, чрез повлияване на овулацията. Този ефект е обратим при спиране на лечението.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Литий и дигоксин: Almiral може да предизвика повишение на плазмените концентрации на литий. Препоръчва се интензивно проследяване на литиева концентрация в плазмата.

Антикоагуланти: НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагулантите, като warfarin (виж точка 4.4). Препоръчва се непосредствено проследяване на такива пациенти. Както и всички НСПВС и diclofenac във високи дози може обратимо да инхибира агрегацията на тромбоцити.

Антиагреганти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): Наличен е повишен риск от стомашно-чревна кървене при съвместно приложение (виж точка 4.4).

Антидиабетни лекарствени продукти: Съобщава се за отделни случаи на хипергликемични и хипогликемични ефекти, което изисква адаптиране на дозата на продуктите понижаващи глюкозата в кръвта.

Cyclosporin: Има съобщения за нефротоксичност, при едновременно приложение на НСПВС, което вероятно



антипростагландиновия ефект на двата вида лекарствени продукти в бъбреците.

Метотрексат: Прилагането на НСПВС и метотрексат с интервал помежду им до 24 часа предизвиква токсични ефекти поради кумулирането на метотрексат в резултат на смущения в бъбречната ескреция, предизвикано от НСПВС.

Хинолонови антибактериални средства: Хинолонови съединения трябва да се прилагат внимателно при пациенти, които се лекуват с НСПВС, тъй като могат да се появят гърчове при пациенти с или без гърчове, или епилепсия в анамнезата.

Кортикостероиди: наличен е повишен риск от стомашно-чревни язви или кървене (виж точка 4.4).

Други НСПВС: Употребата на Almiral едновременно с други НСПВС може да увеличи честота на нежеланите реакции.

Съпътстващото лечение с аспирин понижава плазмените концентрации на двете лекарства без известна клинична значимост.

Диуретици: НСПВС инхибират ефекта на диуретиците. Съпътстващото лечение с калий-съхраняващи диуретици може да доведе до увеличена серумна концентрация на калий. Препоръчва се проследяване на серумните концентрации на калий.

4.6. Бременност и кърмене

Изследванията, проведени с животни не показват тератогенен ефект, а увеличена честота на дистония и забавено раждане, когато приложението на продукта продължи в късния стадий на бременността.



Употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в последния триместър на бременността може да предизвика преждевременна затваряна на дуктус артериозус или инертна матка.

Almiral не трябва да се употребява по време на бременност, освен в случай на абсолютна необходимост. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Приложението на Almiral по време на кърмене не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Almiral може да предизвика световъртеж или други смущения в ЦНС, включително зрителни смущения. В такива случаи пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Ако се появят тежки нежелани реакции, лечението с Almiral трябва да се прекрати веднага.

Използвани са следните оценки за честота:

Много чести (> 1/10)

Чести (> 1/100, < 1/10)

Нечести (> 1/1000, < 1/100)

Редки (> 1/10000, < 1/1000)

Стомашно-чревни:



Най-често наблюдавани нежелани събития са по естество стомашно-чревни. Могат да се проявят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога с фатален изход, особено в напреднала възраст (виж точка 4.4). След приложение са съобщавани гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит или болест на Крон (виж точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Нечести: болка в епигастриума, гадене, повръщане, диария, абдоминални спазми, флатуленция, анорексия и диспепсия.

Редки: кървене от стомашно-чревния тракт, пептична язва, с или без перфорация или кървене, понякога фатални, особено в напреднала възраст, кървава диария.

Изолирани случаи: неспецифичен хеморагичен колит, обостряне на улцерозен колит или проктоколит на Crohn, панкреатит, афтозен стоматит, глосит, езофагеални лезии, запек, диафрагмоподобни интестинални стриктури.

Централна нервна система:

Нечести: главоболие, световъртеж, вертиго.

Редки: сънливост и уморяемост.

Изолирани случаи: сетивни нарушения, включително парестезии и промяна на вкуса, паметови нарушения, дезориентация, безсъние, раздразнителност, гърчове, депресия, тревожност, кошмари, тремор, психотични реакции, асептичен менингит.



Сетивни органи:

Изолирани случаи: зрителни нарушения (замъглено зрение, диплопия), нарушения в слуха, тинитус, вкусови нарушения).

Кожни:

Нечести: обриви или кожни лезии.

Редки: уртикария.

Много редки: булозни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Изолирани случаи: екзема, erythema multiforme, еритродермия (ексфолиативен дерматит), косопад, реакции на фоточувствителност, пурпура, включително алергична пурпура.

Реакции на мястото на приложение:

Редки: локална болка и втвърдяване.

Изолирани случаи: изолирани случаи на локална некроза и образуване на абсцес.

Бъбречни:

Редки: отоци.

Изолирани случаи: остра бъбречна недостатъчност, промени в урината като хематурия и протеинурия, интерстициален нефрит, нефротичен синдром, папиларна некроза.

Чернодробни:



Нечести: покачване на серумните трансаминази (ALT, AST).

Редки: хепатит, с или без жълтеница.

Изолирани: фулминантен хепатит.

Кръв:

Изолирани: тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, хемолитична и апластична анемия.

Реакции на свръхчувствителност:

Редки: реакции на свръхчувствителност, като астма, бронхоспазъм, системни анафилактични/анафилактоидни реакции, включително хипотония.

Изолирани случаи: васкулити, пневмонити.

Сърдечно-съдови:

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150mg дневно) и при продължително приложение може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.4.).

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Изолирани случаи: сърцебиене, гърдна болка, хипертония, застойна сърдечна недостатъчност.



Други нежелани реакции:

Изолитрани случаи на импотентност.

4.9 Предозитране

Няма специфичен антидот на diclofenac. Лечението е основно симптоматично и поддържащо. Резорбцията трябва да се предотврати колкото може по-скоро чрез промивка на стомаха и използване на активен въглен.

Симптоматично и поддържащо лечение се прилага и за симптомите, които се получават – хипотензия, остра бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревно дразнене, подтискане на дишането.

Поради високата степен на свързване с плазмените белтъци и екстензивният метаболизъм на diclofenac, форсираната диуреза, хемодиализа или хемоперфузия е малко вероятно да помогнат за елиминирането на diclofenac.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Almiral съдържа diclofenac sodium, което е нестероидно противовъзпалително средство с изразени антиревматични, аналгетични и противовъзпалителни свойства. Той е инхибитор на простагландиновия синтез /циклооксигеназа/. Простагландините



играят важна роля в процесите на възпаление, болка, повишаване на температурата.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интрамускулно приложение на 75 mg diclofenac резорбцията започва веднага. Средните плазмени концентрации от около 2.5 µg/ml (8µmol/l) се достигат след около 20 минути. Резорбираното количество е в линейна зависимост с приложената доза.

При приложение на 75 mg diclofenac в интравенозна инфузия за 2 часа пиковите плазмени концентрации са около 1.9 µg/ml (5.9 µmol/l). По-кратки инфузии водят до по-високи пикови плазмени концентрации, докато по-продължителните инфузии създават плато на концентрации, 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 интрамускулно 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.



99.7% diclofenac се свързва със серумните протеини, главно с албумин (99.4%). Установеният обем на разпределение се изчислява на 0.12 – 0.17 l/kg. Diclofenac преминава в синовиалната течност, където максималните концентрации са измерени 2-4 часа след достигане на пиковите плазмени нива. Установеният елиминационен полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на пикови плазмени нива, концентрацията на лекарственото вещество е вече по-висока в синовиалната течност в сравнение с плазмата остава такава до 12 часа.

След биотрансформиране на diclofenac посредством глюкорониране, но главно чрез хидроксилиране или метоксилиране се получават няколко метаболита, два от които са биологично активни. Diclofenac се метаболизира до 4'-hydroxydiclofenac, 5-hydroxydiclofenac, 3'-hydroxydiclofenac и 4',5-hydroxydiclofenac.

Тоталният плазмен клирънс на diclofenac е 263 ± 56 ml/min. Елиминационният полуживот е 1-2 часа.

Около 60% от приетата доза се излъчва с урината като метаболити, а по-малко от 1% се излъчва като непроменено вещество. Останалата част от дозата се метаболизира чрез жлъчния сок в изпражненията.

Възрастта не повлиява на резорбцията, метаболизма или елиминирането.

Проучвания с животни не са показали тератогенни ефекти, но не трябва да се използва при бременност, освен ако не е съществено, и то само в най-ниската ефективна доза - 75 mg, в две до три равни дози.

Нивата измерени в кърмата са толкова ниски, че не се очакват никакви ефекти за кърмачето.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма нова значима информация

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Benzyl alcohol

Sodium formaldehydesulfoxylate

Propylene glycol

Sodium metabisulphite

Sodium hydroxide

Water for injection

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25⁰С.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Almiral инжекционен разтвор се предлага в стъклени ампули за еднократна употреба, съдържащи 3 ml разтвор на Diclofenac sodium



концентрация 25 mg/ml, опаковани по 10 броя в картонена кутия, придружени с листовка.

6.6. Инструкции за употреба

Ампулите Almiral се приготвят непосредствено преди интравенозна инфузия, като се разреждат със 100-500 ml 0.9 % разтвор на натриев хлорид или 5 % разтвор на глюкоза. Двата разтвора трябва да се буферират предварително с разтвор на бикарбонат, 0.5 ml от 8.4 % разтвор или 1 ml от 4.2 % разтвор. Използват се само бистри инфузионни разтвори. Приготвят се при асептични условия и се използват веднага.

Almiral ampoules са за еднократна употреба. Да се отварят внимателно. Да не се смесва с други инжекционни разтвори.

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd., p.o.box 51409, Limassol , Cyprus.

8. Регистрационен номер:

20010278

9. Дата на първо разрешение за употреба

06.03.2001

10. Дата на последна редакция на текста

март 2007

