

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Almiral 75 mg/3 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 3 ml soluție injectabilă conține diclofenac sodic 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu (E 223) 1,50 mg/3 ml, propilenglicol 1,89 mg/3 ml, alcool benzilic 157,05 mg/3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Injecție intramusculară

Diclofenac este eficient în:

- forme acute de durere, inclusiv colici renale,
- exacerbari de osteoartrită și artrită reumatoidă,
- dureri de spate acute,
- gută acută,
- traume acute și fracturi și
- dureri post-operatorii.

Perfuzare intravenoasă

Tratamentul sau profilaxia durerii postoperatorii în timpul spitalizării.

4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți

Almiralsoluție injectabilă nu trebuie administrat pentru mai mult de 2 zile; dacă este necesar, tratamentul poate fi continuat cu diclofenac sodic comprimate sau supozitoare.

Injecție intramusculară

Trebuie respectate următoarele recomandări pentru injectarea intramusculară, pentru a evita afectarea unui nerv sau a altor țesuturi la locul injectării:

- doza uzuală este o fiolă, administrată o dată (sau, în cazuri severe, de două ori) zilnic, prin injectare intragluteală profundă, în cadrantul superior extern. În cazul în care două injecții sunt necesare zilnic, se recomandă utilizarea fesei alternative pentru a doua administrare.

Alternativ, o fiolă de 75 mg poate fi asociată cu alte forme farmaceutice de diclofenac sodic (de exemplu comprimate, supozitoare) până la o doză zilnică maximă de 150 mg.

-colică renală: O fiolă de 75mg administrată intramuscular. Suplimentar, poate fi administrată o fiolă după 30 minute, dacă este necesar. Doza zilnică maximă recomandată de diclofenac sodic este de 150 mg.

Perfuzare intravenoasă

Se recomandă 2 regimuri alternative de dozare:

-pentru tratamentul durerii postoperatorii moderate până la severe, trebuie administrat 75 mg în perfuzie continuă, timp de 30 minute până la 2 ore. Dacă este necesar, tratamentul poate fi repetat după 4-6 ore, dar doza nu trebuie să depășească 150 mg în orice perioadă de 24 ore.

- pentru profilaxia durerii postoperatorii, trebuie administrată, după intervenția chirurgicală, o doză de 25 până la 50 mg în perfuzie pe parcursul a 15 minute până la 1 oră, urmată de o perfuzie continuă de aproximativ 5 mg pe oră, până la o doză maximă zilnică de 150 mg.

Populații speciale

Vârstnici

Deși farmacocinetica diclofenacului sodic nu este afectată clinic într-o măsură relevantă la pacienții vârstnici, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie utilizate cu deosebită atenție la astfel de pacienți care, în general, sunt mult mai predispuși la reacții adverse.

Se recomandă utilizarea dozei minime eficiente în special la vârstnicii slăbiți sau la cei cu o greutate redusă (vezi și Precauții); pacientul trebuie monitorizat pentru hemoragii gastro-intestinale în timpul tratamentului cu AINS.

Insuficiență renală

Diclofenac este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). Nu există studii specifice efectuate la pacienții cu insuficiență renală, prin urmare, nu pot fi făcute recomandări specifice de ajustare a dozei.

Se recomandă prudență în cazul administrării diclofenac la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Diclofenac este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Nu există studii specifice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare, nu pot fi făcute recomandări specifice de ajustare a dozei.

Se recomandă prudență în cazul administrării diclofenac la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Fiolele de Almira soluție injectabilă nu sunt recomandate pentru utilizarea la copii.

Mod de administrare

- Almira soluție injectabilă nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă *in bolus*.
- Înainte de a începe perfuzarea intravenoasă, Almira soluție injectabilă trebuie diluat imediat cu 100 - 500ml din orice soluție de clorură de sodiu (0,9%) sau soluție de glucoză (5%). Ambele soluții pot fi tamponate cu soluție de bicarbonat de sodiu (0,5 ml 8,4 % sau 4,2% 1ml). Trebuie utilizate

numai soluții clare .

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- ulcer gastric sau duodenal activ, sângerare sau perforare;
- antecedente de sângerare sau perforație gastrointestinală legate de terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene
- ulcer peptic recurent / hemoragie activă sau în antecedente (două sau mai multe episoade dovedite de ulcerare sau sângerare)
- ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6);
- insuficiența hepatică, renală sau cardiacă severă (vezi pct. 4.4).
- insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.
- similar altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), diclofenacul sodic este contraindicat, de asemenea, la pacienții la care crizele de astm bronșic, angioedem urticarie sau rinită acută sunt declanșate de ibuprofen, acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Contraindicații speciale pentru utilizare intravenoasă:

- utilizarea concomitentă a AINS sau a anticoagulantelor (inclusiv heparină în doze mici).
- antecedente de diateză hemoragică, sângerare cerebro-vasculară confirmate sau suspectate.
- operațiuni asociate cu un risc crescut de hemoragie.
- antecedente de astm bronșic.
- insuficiență renală moderată sau severă (creatinina serică > 160 μmol/ l) .
- hipovolemie sau deshidratare din orice cauză.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Utilizarea concomitentă cu AINS sistemice, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 ar trebui să fie evitată datorită absenței oricărui indiciu care să demonstreze beneficii sinergice și potențialului de apariție a reacțiilor adverse cumulate (vezi pct. 4.5) .

Se recomandă precauție la vârstnici, din motive medicale. Îndeosebi, la pacienții vârstnici slăbiți sau la cei subponderali, se recomandă administrarea celei mai mici doze eficace (vezi pct. 4.2).

Ca și în cazul altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, la începutul tratamentului pot să apară, de asemenea, reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice / anafilactice (vezi pct. 4.8).

Ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, diclofenac poate masca semne și simptome de infecție cauzate de proprietățile sale farmacodinamice.

Metabisulfitul de sodiu din compoziție poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

Instrucțiunile referitoare la modul de administrare a injecției intramusculare trebuie urmate cu strictețe pentru a evita apariția de evenimente adverse la locul injectării, care pot să determine slăbiciune musculară, paralizie musculară, hipoestezie și necroză la locul injectării.

Efecte gastro-intestinale

În cazul administrării tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene inclusiv a diclofenacului, s-au raportat hemoragii gastro-intestinale (hematemeză, melenă) ulceratii sau perforatii, cu potențial letal și care pot să apară în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de afecțiuni gastro-intestinale grave. În general, acestea au consecințe mult mai severe la vârstnici. Dacă apar

hemoragii gastro-intestinale sau ulceratii la pacienții cărora li se administrează diclofenac, tratamentul trebuie întrerupt.

Similar tuturor AINS, este necesară o supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite în cazul prescrierii diclofenacului sodic la pacienții care prezintă simptome ce indică o afecțiune gastro-intestinală sau cu antecedente ambigue privind ulceratii, hemoragii sau perforatii gastrice sau intestinale (vezi pct. 4.8). Riscul hemoragiilor gastro-intestinale este mai mare la creșterea dozelor AINS, inclusiv diclofenac și la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales dacă este complicat cu hemoragie sau perforare.

Vârstnicii au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii intestinale și perforatii gastro-intestinale care pot fi fatale (vezi pct. 4.2).

Pentru a reduce riscul toxicității gastro-intestinale la pacienții cu antecedente de ulcer, în special cel complicat cu hemoragie sau perforare, și vârstnici, tratamentul trebuie inițiat și menținut cu cea mai mică doză eficace.

Tratamentul concomitent cu agenți de protecție (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni), ar trebui să fie luat în considerare pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin doze scăzute de acid acetilsalicilic (ASA / aspirină sau medicamente care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnici, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales hemoragie gastro-intestinală). Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent ce poate crește riscul apariției ulceratii sau hemoragiei, precum corticosteroizii administrați sistemic, anticoagulante, cum ar fi warfarina, inhibitori specifici ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

De asemenea, se recomandă supraveghere medicală atentă și exercitarea unei atenții deosebite la pacienții cu colită ulceroasă sau boala Crohn deoarece afecțiunea acestora se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Efecte hepatice

În cazul prescrierii diclofenacului sodic la pacienții cu funcția hepatică afectată, este necesară supraveghere medicală atentă, deoarece afecțiunea acestora se poate agrava.

Similar altor AINS, inclusiv diclofenac, valorile serice ale uneia sau mai multor enzime hepatice pot crește. În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac sodic, se recomandă ca măsura de precauție monitorizarea periodică a funcției hepatice.

Dacă rezultatele anormale ale testelor funcționale hepatice persistă sau se agravează, dacă apar semne sau simptome clinice specifice afectării hepatice sau dacă apar alte manifestări (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate etc.), administrarea diclofenacului sodic trebuie întreruptă. Hepatita poate să apară fără manifestări clinice de avertizare.

La pacienții cu porfirie hepatică, se recomandă prudență la administrarea diclofenacului sodic deoarece se poate declanșa o criză.

Efecte renale

Deoarece s-a raportat retenție de lichide și edem asociate tratamentului cu AINS inclusiv la diclofenac, se recomandă atenție specială deosebită la pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă, antecedente de hipertensiune arterială, vârstnici, la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu diuretice sau medicamente ce pot afecta semnificativ funcția renală și la pacienții cu deshidratare extracelulară semnificativă de orice etiologie, de exemplu, înainte sau după o intervenție chirurgicală majoră (vezi pct. 4.3). În aceste cazuri, în timpul tratamentului cu diclofenac sodic, monitorizarea funcției renale este recomandată ca o măsură de precauție. În general, întreruperea tratamentului este urmată de revenirea la starea de dinaintea tratamentului.

Efecte cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens - Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS, inclusiv diclofenac

sodic (vezi pct. 4.8). Pacienții par a fi la cel mai înalt risc al acestor reacții la începutul tratamentului, debutul reacțiilor apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Almira! trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoaselor sau a altor semne de hipersensibilitate.

LES și boli ale țesutului conjunctiv mixt

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și tulburări mixte ale țesutului conjunctiv poate exista un risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece rapoartările au arătat că tratamentul cu AINS inclusiv diclofenac se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratamentul de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral).

Pacienții care prezintă factori majori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după evaluare atentă.

Deoarece factorii de risc cardiovasculari asociați cu administrarea diclofenacului se pot accentua în funcție de doză și durata expunerii, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Trebuie să se reevalueze periodic nevoia pacientului de atenuare a simptomelor și răspunsul acestuia la tratament.

Efecte hematologice

În timpul tratamentului de lungă durată cu diclofenac sodic, similar altor AINS, se recomandă monitorizarea hemogramei.

Similar altor AINS, diclofenacul sodic poate inhiba temporar agregarea plachetară vezi anticoagulante la pct. 4.5. Pacienții cu tulburări de hemostază, diateză heroragică sau anomalii hematologice trebuie monitorizați cu atenție.

Astm preexistent

La pacienții cu astm bronșic, rinite alergice sezoniere, inflamații ale mucoasei nazale (precum polipii nazali), afecțiuni pulmonare obstructive cronice sau infecții cronice ale tractului respirator (în special dacă sunt asociate cu simptome asemănătoare rinitelor alergice), reacțiile la AINS, precum crizele astmatice (așa numita intoleranță la analgezice/ astmul-analgezicelor), edem angioneurotic sau urticaria sunt mult mai frecvente decât la alți pacienți. Astfel, se recomandă măsuri speciale de precauție la acești pacienți (pregătire de urgență). De asemenea, aceasta este aplicabilă și pacienților alergici la alte substanțe, de exemplu cu reacții cutanate, prurit sau urticarie.

Ca și alte medicamente care inhibă activitatea prostaglandin-sintetazei, diclofenacul sodic poate precipita bronhospasmul dacă este administrat pacienților care suferă de, sau cu antecedente de astm bronșic.

Fertilitate

Utilizarea diclofenac sodic poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care ar putea avea dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Almira!. (vezi pct. 4.6) .

Almira! conține alcool benzilic

Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Alcoolul benzilic poate fi toxic și poate determina reacții alergice la nou-născuți și copii cu vârsta până la 3 ani.

Almira! conține propilenglicol care poate provoca simptome asemănătoare celor provocate de consumul de alcool.

Almira! conține metabisulfit sodic, care poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni le includ pe cele observate la administrarea diclofenac fiole și / sau a altor forme farmaceutice de diclofenac.

Litiu: Dacă este administrat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale litiului. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Digoxină: Dacă este utilizat concomitent, diclofenacul poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

Diuretice și substanțe antihipertensive: Similar altor AINS, administrarea concomitentă a diclofenacului cu diuretice sau substanțe antihipertensive (de exemplu, beta-blocante, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) poate determina o scădere a efectului antihipertensiv al acestora, prin inhibarea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare. Astfel, asocierea trebuie administrată cu prudență și monitorizată periodic tensiunea arterială a acestor pacienți, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și după aceea periodic, în special pentru diuretice și inhibitori ECA, datorită riscului crescut de nefrotoxicitate.

Medicamente care produc hiperkaliemie: Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul poate fi asociat cu hiperkaliemie, care, datorită acestui fapt, trebuie monitorizată frecvent (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante și anti agregante plachetare: Se recomandă precauție, întrucât administrarea concomitentă poate crește riscul hemoragiilor (vezi pct. 4.4). Deși investigațiile clinice nu par să indice faptul că diclofenacul influențează acțiunea anticoagulantelor, la pacienții la care se administrează concomitent diclofenac și anticoagulante există raportări izolate privind riscul crescut de hemoragie. De aceea, la acești pacienți, se recomandă monitorizare atentă. Ca și în cazul altor medicamente anti - inflamatorii nesteroidiene, diclofenac în doze mari poate inhiba reversibil agregarea plachetară.

Alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 și corticosteroizi: Administrarea concomitentă a diclofenacului cu AINS cu administrare sistemică sau corticosteroizi, poate crește riscul de hemoragii gastro-intestinale sau ulceratii. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a două sau mai multe AINS (vezi pct. 4.4).

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): Administrarea concomitentă a AINS și ISRS poate crește riscul hemoragiilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice orale: Studiile clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat concomitent cu antidiabetice orale fără a influența efectul clinic al acestora. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu diclofenac, s-au raportat cazuri izolate de hipoglicemie și hiperglicemie, care au necesitat ajustarea dozelor de antidiabetice. Din acest motiv, se recomandă monitorizarea concentrației sanguine a glucozei, ca o măsură de precauție în timpul tratamentului concomitent.

Metotrexat: Cazuri grave de toxicitate au fost raportate la metotrexat și AINS , inclusiv diclofenac când sunt au fost administrate la interval de 24 de ore unul față de celălalt. Această interacțiune este mediata prin acumularea de metotrexat, rezultată din afectarea excreției renale în prezența AINS.

Ciclosporină: Diclofenacul, similar altor AINS, poate crește nefrotoxicitatea ciclosporinei datorită efectului asupra prostaglandinelor renale. Astfel, acesta trebuie administrat în doze mai mici decât acelea ce ar trebui administrate pacienților cărora nu li se administrează ciclosporină.

Tacrolimus: Risc de nefrotoxicitate posibil crescut atunci când AINS sunt administrate cu tacrolimus . Acest risc ar putea fi mediat prin efecte antiprostagladin renale ale AINS și ale inhibitorului de calcineurină.

Antibacteriene chinolone: Convulsiile pot să apară din cauza unei interacțiuni între chinolone si AINS. Acest lucru poate să apară la pacienții cu sau fără antecedente de epilepsie sau convulsii. Prin urmare, se

recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea unei quinolone la pacienții care primesc deja un medicament antiinflamator nesteroidian .

Fenitoină: Când se utilizează fenitoină concomitent cu diclofenac, monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină este recomandată din cauza unei creșteri așteptate a acestora în urma expunerii la fenitoină .

Colestipol și colestiramină: Aceste medicamente pot induce o întârziere sau o reducere a absorbției de diclofenac. De aceea, se recomandă să se administreze diclofenac cu cel puțin o oră înainte sau 4 până la 6 ore după administrarea colestipol / colestiramină .

Glicozide cardiace: utilizarea concomitentă de glicozide cardiace și AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce RFG și pot crește nivelul glicozidelor plasmatice.

Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă deoarece pot reduce efectul mifepristonei.

Inhibitori puternici ai CYP2C9: se recomandă prudență în cazul prescrierii diclofenac cu inhibitori CYP2C9 puternici (cum ar fi voriconazolul), care ar putea duce la o creștere semnificativă a concentrației plasmatice maxime și expunerea la diclofenac datorită inhibării metabolismului diclofenac.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrionului / fătului. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace sau și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1 % până la aproximativ 1,5 %. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în creșterea pierderii post- și pre - implantare și mortalitate embrion - fetală.

În plus, creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, au fost raportate la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză. Dacă Admiral este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în primul trimestru de sarcină, doza utilizată trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune

- fătul la:
 - Toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară)
 - Disfuncție renală, care poate progresa la insuficiență renală cu oligo - hidroamniosis
- mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:
 - Eventuala prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici
 - Inhibarea contracțiilor uterine care duce la întârzierea sau prelungirea travaliului

Prin urmare, diclofenac sodic este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Similar altor AINS, diclofenacul sodic se excretă în lapte în cantități mici. Astfel, nu trebuie administrat în timpul alăptării pentru a evita reacțiile adverse la sugar (vezi pct. 5.2).

Fertilitatea

Similar altor AINS, administrarea diclofenacului sodic poate să scadă fertilitatea la femei și nu se recomandă femeilor care încearcă să rămână gravide. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării diclofenacului sodic la femeile ce au dificultăți în a rămâne gravide sau care se află în timpul investigațiilor privind infertilitatea. A se vedea, de asemenea, pct. 4.4, textul referitor la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă tulburări vizuale, amețală, vertij, somnolență sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central letargie sau oboseală în timpul tratamentului cu AINS, , trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind primele, utilizând următoarea convenție:

- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$);
- rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$);
- foarte rare ($< 1/10.000$).
- cu frecvență necunoscută: nu poate fi estimată din datele disponibile.

Tabel 1

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare:	Trombocitopenie, leucopenie, anemie (incluzând anemia hemolitică și aplastică), agranulocitoză.
Infecții și infestări	
Cu frecvență necunoscută	<u>Necroză la locul injectării</u>
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice și anafilactoide (incluzând hipotensiune arterială și șoc).
Foarte rare:	Edem angioneurotic (incluzând edemul feței).
Tulburări psihice	
Foarte rare:	Dezorientare, depresie, insomnie, coșmaruri, iritabilitate, tulburări psihotice.
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee, amețală.
Rare:	Somnolență, oboseală
Foarte rare:	Parestezie, tulburări de memorie, convulsii, anxietate, tremor, meningită aseptică, tulburări ale gustului, accident cerebrovascular.
Cu frecvență necunoscută	Confuzie, halucinații, tulburări de senzație, stare generală de rău.
Tulburări oculare	
Foarte rare:	Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie.
Cu frecvență necunoscută :	Nevrită optică
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij.
Foarte rare:	Tinitus, hipoacuzie.
Tulburări cardiace	
Foarte rare:	Palpitații, durere precordială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Hipertensiune arterială, vasculită.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Astm (incluzând dispnee).
Foarte rare:	Pneumonie.
Tulburări gastrointestinale	

Frecvente:	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, meteorism, anorexie.
Rare:	Gastrită, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, diaree sangvinolentă, melenă, ulcer gastro-intestinal (cu sau fără hemoragie sau perforare, uneori fatale mai ales la vârstnici).
Foarte rare:	Colită (incluzând colită hemoragică și agravarea colitei ulcerative sau bolii Crohn), constipație, stomatită (inclusiv stomatită ulceroasă), glosită, afecțiuni esofagiene, contracturi intestinale asemănătoare diafragmei, pancreatită.
Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Transaminaze crescute.
Rare:	Hepatită, icter, boală hepatică.
Foarte rare:	Hepatită fulminantă, necroză hepatică, insuficiență hepatică.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Erupție cutanată.
Rare:	Urticarie.
Foarte rare:	Erupții buloase, eczemă, eritem, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică (sindrom Lyell), dermatită exfoliativă, căderea părului, reacție de fotosensibilitate, purpură, purpură alergică, prurit.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte rare:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, necroză renală papilară.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Reacții la locul de injectare, durere la locul de injectare, indurație.
Rare:	Edem, necroză la locul de injectare.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral) asociate cu utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.3 și 4.4.)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Nu există un tablou clinic specific asociat cu supradozajul cu diclofenac. Supradozajul poate determina simptome precum dureri de cap, greață, vărsături, dureri epigastrice, hemoragii gastro-intestinale, diaree, amețeli, dezorientare, excitație, comă, somnolență, tinitus, leșin sau convulsii. În cazul unei intoxicații majore, este posibilă apariția insuficienței renale acute și afectării hepatice.

Abordare terapeutică

Pacienții trebuie tratați simptomatic, după cum este necesar. În termen de o oră de la ingestia unei cantități

potențial toxice, trebuie administrat cărbune activat. Alternativ, la adulți se aplică lavajul gastric, în decurs de o oră de la ingestia de cantități cu potențial toxic. Convulsiile frecvente sau prelungite ar trebui să fie tratate cu diazepam intravenos. Alte măsuri pot fi aplicate, în funcție de starea clinică a pacienților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, sistemul musculo-scheletic, antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite, codul ATC: M01AB05.

Mecanism de acțiune

Diclofenac sodic este un agent nesteroidian cu proprietăți puternic analgezice/antiinflamatorii. Acesta este un inhibitor al prostaglandinsintetazei, (ciclooxigenaza). *In vitro*, diclofenac sodic, nu inhibă sinteza de proteoglicani la nivelul cartilajului la concentrații echivalente cu concentrațiile atinse la om. Atunci când este utilizat concomitent cu opioide pentru controlul durerii post-operatorii, diclofenac sodic reduce frecvent necesarul de opioide.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La concentrații plasmatice terapeutice, diclofenacul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%. Pătrunde la nivelul lichidului sinovial și a fost decelat și în laptele matern. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al diclofenacului este cuprins între 1 și 2 ore. Diclofenacul este metabolizat la 4'-hidroxiciclofenac, 5-hidroxiciclofenac, 3'-hidroxiciclofenac și 4,5-hidroxiciclofenac. Acești metaboliți se excretă sub formă conjugată, de glucuronat și sulfat, în mare parte la nivel urinar și în mică măsură biliar.

Absorbție

După administrarea de diclofenac 75 mg prin injectare intramusculară, absorbția este rapidă, iar media concentrațiilor plasmatice maxime de aproximativ $2.558 \pm 0.968 \mu\text{g/ml}$ ($2.5\mu\text{g/ mL}$ $8\mu\text{mol/ L}$) sunt atinse după aproximativ 20 de minute.

Cantitatea absorbită este liniar proporțională cu doza.

Perfuzie intravenoasă

Când diclofenac sodic se administrează în perfuzie intravenoasă timp de peste 2 ore, media concentrațiilor plasmatice maxime este de aproximativ $1.875 \pm 0.436 \mu\text{g/ml}$ ($1.9\mu\text{g/ mL}$ $5.9 \mu\text{mol/ L}$). Infuziile de durată mai mică produc concentrații plasmatice maxime mai mari, în timp ce infuziile de durată mai mică produc concentrații platou proporționale cu rata de perfuzie după 3 până la 4 ore. Acest lucru este în contrast cu scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatice, observate după ce concentrațiile maxime au fost atinse la administrare orală, rectală sau i.m.

Biodisponibilitate

Aria de sub curba concentrației (ASC) după administrarea intramusculară sau intravenoasă, este de aproximativ două ori mai mare decât după administrare orală sau rectală, deoarece acest traseu evită efectul "primului-pasaj" hepatic.

Distribuție

Substanța activă este legată de proteine în proporție de 99,7 %, în principal de albumină (99,4 %).

Diclofenac intră în lichidul sinovial, unde concentrațiile maxime sunt măsurate la 2-4 ore după ce valorile plasmatice maxime au fost atinse. Timpul de înjumătățire de eliminare aparent din lichidul sinovial este de 3-6 ore. După două ore de la atingerea valorilor plasmatice maxime, concentrațiile substanței active sunt deja mai mari în lichidul sinovial decât sunt în plasmă și rămân mai mari până la 12 ore.

Diclofenac a fost detectat într-o concentrație scăzută (100 ng/ ml) în laptele matern la o mamă care alăpta. Valoarea estimată ingerată de un sugar care consumă lapte matern este echivalentă cu o doză de 0,03 mg/ kg / zi (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Biotransformarea diclofenacului are loc parțial prin glucuronidarea moleculei intacte, dar mai ales prin hidroxilări și metoxilări unice și multiple, rezultând mai mulți metaboliți fenolici, dintre care cei mai mulți sunt convertiți la glucuroconjugăți. Doi metaboliți fenolici sunt biologic activi, dar într-o măsură mult mai mică decât diclofenacul.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic sistemic total al diclofenacului este de 263 ± 56 ml/ min (valoarea medie \pm DS). Timpul de înjumătățire plasmatică de eliminare este de 1-2 ore. Patru dintre metaboliți, inclusiv cei doi activi, au, de asemenea, timpul de înjumătățire plasmatică scurt, de 1-3 ore.

Aproximativ 60 % din doza administrată este excretată în urină sub formă de glucuroconjugat al moleculei intacte și sub formă de metaboliți, dintre care majoritatea este de asemenea, convertită în glucuroconjugăți. Mai puțin de 1 % se elimină ca substanță nemodificată. Restul dozei se elimină sub formă de metaboliți prin bilă, în materiile fecale .

Caracteristici la pacienți

Vârșnici: Nu au fost observate diferențe relevante legate de absorbție, dependente de vârstă, metabolism sau excreție, altele decât constatarea că în cinci pacienți varșnici, o perfuzie IV administrată timp de 15 minute, a dus la concentrații plasmatice de 50% mai mari decât se așteptau la subiecții tineri sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală, nicio acumulare de substanță activă nemodificată nu poate fi dedusă din cinetică atunci când se administrează doza obișnuită.

Când clearance-ul creatininei < 10 ml/ min, concentrațiile plasmatice calculate la starea de echilibru ale metaboliților hidroxil sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât la subiecții sănătoși. Cu toate acestea, metaboliții sunt în cele din urmă eliminați prin bilă.

Pacienții cu insuficiență hepatică: La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză non - decompensată, cinetica și metabolismul diclofenacului sunt aceleași ca și la pacienții fără boli hepatice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu este cazul.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Hidroxitilmetilsulfoxilat de sodiu
Propilenglicol
Metabisulfid de sodiu (E 223)
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Ca regulă, medicamentul nu trebuie amestecat cu alte soluții injectabile.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Medicamentele nu trebuie lăsate la îndemâna copiilor.

Soluția perfuzabilă nu trebuie utilizată în cazul în care se observă cristale sau precipitate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună cu inel de rupere, în suport termoformat din material plastic transparent, a câte 3 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună cu inel de rupere, în 2 suporturi termoformate din material plastic transparent, a câte 3 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Almiral, soluție injectabilă, 75 mg/ 3 ml poate fi administrat fie intramuscular prin injectare intragluteală adâncă în cadrul superior extern, fie intravenos, prin perfuzie lentă, după diluție conform instrucțiunilor de mai jos.

În funcție de durata dorită a perfuziei (vezi pct 4.2) se amestecă 100-500 ml ser fiziologic (soluție de clorură de sodiu 0,9%) sau soluție de glucoză 5%, cu soluție injectabilă de bicarbonat de sodiu (0,5 ml din 8,4% sau 1 ml din 4,2% sau volumul corespunzător dintr-o concentrație diferită) luate dintr-un recipient deschis în momentul preparării; se adaugă conținutul unei fiole de Almiral la această soluție. Trebuie administrate numai soluțiile limpezi. Dacă se observă cristale sau precipitate, soluția perfuzabilă nu trebuie utilizată (vezi pct. 6.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
P.O. BOX 51409, CY 3505, Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9748/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.