

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AKIS, 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

AKIS, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

AKIS, 75 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją aktywną jest diklofenak sodowy.

1 ml roztworu w ampułce zawiera:

25 mg diklofenaku sodowego

50 mg diklofenaku sodowego

75 mg diklofenaku sodowego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty do lekko bursztynowego, przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AKIS jest roztworem do wstrzykiwań działającym skutecznie w przypadku ostrego bólu, w tym kolki nerkowej, zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów, ostrego bólu pleców, ostrej dny moczanowej, ostrych urazów i złamań oraz bólu pooperacyjnego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

AKIS jest wskazany do stosowania u dorosłych. Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dawkowanie

Dorośli

Roztwór do wstrzykiwań AKIS można podawać domięśniowo lub podskórnice. AKIS jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego leczenia i nie należy go podawać przez więcej niż dwa dni.

W przypadku łagodnego i umiarkowanego bólu mniejsze dawki mogą być wystarczające. Leczenie ciężkiego bólu, np. kolki nerkowej, może wymagać zastosowania dawki 75 mg. Wyjątkowo i w ciężkich przypadkach po 6 godzinach można podać drugą dawkę 75 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 150 mg.

Jeśli wymagane jest podanie więcej niż jednej dawki produktu leczniczego AKIS na dobę w postaci iniekcji (maksymalnie 150 mg na dobę), zaleca się zmianę miejsca podania kolejnej iniekcji. Jeśli to konieczne, jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego AKIS można stosować razem z innymi postaciami diklofenaku, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 150 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4 i 5.2). Jeśli uzna się za konieczne zastosowanie leku z grupy NLPZ, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy możliwy okres czasu. Podczas leczenia lekami z grupy NLPZ należy regularnie monitorować pacjenta pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego. Zalecana maksymalna dawka dobową AKIS wynosi 150 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Hydroksypropylo-beta-cyklodekstryna, która jest substancją pomocniczą AKIS, jest wydalana głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (określoną, jako stężenie kreatyniny w surowicy poniżej 30 ml/min) nie należy stosować produktu leczniczego AKIS (patrz punkt 4.4 i 5.2). U pacjentów z niewydolnością nerek należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego AKIS u dzieci w wieku 0 - 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy AKIS należy podawać wyłącznie przez personel medyczny. AKIS można podawać domięśniowo lub podskórnie do czystej zdrowej tkanki.

Należy stosować pojedynczą ampułkę zamiast dwóch ampułek w celu podania ustalonej dawki, tj. jedną iniekcję 75 mg produktu leczniczego zamiast 2 iniekcji dawek 25 mg i 50 mg lub jedną iniekcję 50 mg, zamiast dwóch iniekcji po 25 mg.

Podanie domięśniowe

Należy przestrzegać następujących wskazówek w przypadku podawania domięśniowego w celu uniknięcia uszkodzenia nerwu lub innej tkanki w miejscu podania. Roztwór należy wstrzykiwać głęboko w górny zewnętrzny kwadrat pośladka. Jeśli wymaga się zastosowania dwóch wstrzyknięć na dobę, zaleca się zmianę pośladka w celu wykonania drugiego wstrzyknięcia. Roztwór należy wstrzykiwać powoli w celu minimalizacji uszkodzenia miejscowej tkanki.

Podanie podskórne

Roztwór należy podawać do tkanki podskórnej, najlepiej w górną część mięśnia pośladkowego lub górną część uda. Jeśli wymaga się zastosowania dwóch wstrzyknięć na dobę, zaleca się zmianę miejsca podania pomiędzy mięśniem pośladkowym i udem. Należy całkowicie wprowadzić igłę w grubość fałdu skóry, który należy utworzyć chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Należy upewnić się, że produkt leczniczy nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Roztwór należy wstrzykiwać powoli i w równomiernym tempie. Podczas podawania podskórnego należy przytrzymać fałd skóry między palcami.

Produktu leczniczego AKIS nie wolno podawać dożylnie (*iv.*).

Instrukcje dotyczące zastosowania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienie lub perforacja.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie lub perforacja związana z uprzednim leczeniem lekami z grupy NLPZ.
- Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa lub krwotok (dwa lub więcej różnych epizodów owrzodzenia lub krwawienia).
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby, nerek lub serca (patrz punkt 4.4).
- Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak jest także przeciwwskazany u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt błony śluzowej nosa.
- Zaburzenia homeostazy lub jednoczesne leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (przeciwwskazanie wyłącznie do domięśniowego podawania produktu).
- Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Działania niepożądane można ograniczyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy okres czasu niezbędny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.2 i wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Należy unikać jednoczesnego stosowania diklofenaku z lekami z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak dowodów wskazujących na korzyści wynikające z działania synergistycznego i możliwe dodatkowe działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność stosując AKIS u pacjentów w podeszłym wieku ze względów medycznych. W szczególności zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki u osłabionych pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z małą masą ciała.

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, w rzadkich przypadkach, mogą wystąpić reakcje alergiczne w związku z przyjmowaniem diklofenaku bez uprzedniej ekspozycji na jego działanie, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne.

Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, diklofenak może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia w związku ze swoimi właściwościami farmakodynamicznymi.

Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących wykonywania wstrzyknięć domięśniowych, aby uniknąć zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, mogących doprowadzić do osłabienia mięśni, porażenia mięśni, niedoczulicy i martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

Wpływ na przewod pokarmowy

W związku z przyjmowaniem wszystkich leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforację, które mogą prowadzić do zgonu i mogą pojawić się w dowolnym momencie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych lub poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych w wywiadzie. Ogólnie działania te mają poważniejsze konsekwencje u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli u pacjentów przyjmujących diklofenak wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, konieczny jest ścisły nadzór medyczny i zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku przepisywania diklofenaku pacjentom z objawami wskazującymi na zaburzenia przewodu pokarmowego lub z zaburzeniami w wywiadzie wskazującymi na owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, krwawienie lub perforację (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego jest wyższe w przypadku

zwiększania dawek leków z grupy NLPZ i u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności, jeśli jest ona powiązana z krwotokiem lub perforacją. U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą prowadzić do zgonu, jest większa.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności, jeśli jest ona powiązana z krwotokiem lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku, podczas leczenia wstępnego i podtrzymującego należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

U tych grup pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA)/aspiryna lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko działania toksycznego w obrębie przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. inhibitory pompy protonowej lub mizoprostol).

Pacjenci, u których występuje działanie toksyczne w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, w szczególności pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy występujące w zakresie jamy brzusznej (w szczególności krwawienie z przewodu pokarmowego). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, tj. kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność i ściśle monitorować pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna, ponieważ ich stan może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wątrobę

Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby przyjmujących diklofenak, ponieważ ich stan może ulec zaostrzeniu. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, może wystąpić zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych. Podczas długotrwałego leczenia diklofenakiem jako środek ostrożności zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby. W przypadku utrzymywania się lub pogarszania nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na chorobę wątroby, lub jeśli wystąpią inne objawy (eozynofilia, wysypka), należy przerwać stosowanie diklofenaku. W przypadku stosowania diklofenaku może wystąpić zapalenie wątroby bez objawów prodromalnych. Należy zachować ostrożność stosując diklofenak u pacjentów z porfirią, ponieważ może on wywołać napad.

Wpływ na nerki

Ze względu na to, iż zgłaszano przypadki zatrzymania płynów i obrzęku w związku z leczeniem lekami z grupy NLPZ, w tym diklofenakiem, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca i nerek, nadciśnieniem w wywiadzie, u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów stosujących jednocześnie leki moczopędne lub produkty lecznicze, które istotnie wpływają na czynność nerek oraz u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości pozakomórkowej z jakiegokolwiek powodu, np. przed lub po większym zabiegu chirurgicznym (patrz punkt 4.3). W tych przypadkach jako środek ostrożności po zastosowaniu diklofenaku zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Przerwanie leczenia zazwyczaj prowadzi do powrotu do stanu zdrowia sprzed leczenia.

Hydroksypropylo-beta-cyklodekstryna, która jest substancją pomocniczą, jest wydalana głównie przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego. Dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (określoną, jako stężenie kreatyniny w surowicy poniżej 30 ml/min) nie należy stosować roztworu do wstrzykiwań AKIS. U pacjentów z niewydolnością nerek należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Wpływ na skórę

W związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne, niekiedy prowadzące do zgonu, w tym złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych reakcji wydaje się być wyższe w początkowej fazie leczenia: większość reakcji odnotowywano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym AKIS po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgu

Ze względu na to, że zgłaszano przypadki zatrzymania płynów i obrzęku w związku z leczeniem lekami z grupy NLPZ, wymagany jest odpowiedni monitoring i konsultacje u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca.

Dane z badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują na prawdopodobieństwo związku między leczeniem diklofenakiem (w szczególności w wysokich dawkach, 150 mg na dobę i w długotrwałym leczeniu) i niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia przypadków zakrzepicy tętniczej (np. zawał serca mięśniowego lub udar mózgu).

Diklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwanie. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie.

Wpływ na układ krwiotwórczy

Podczas długotrwałego leczenia diklofenakiem, podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, zaleca się monitorowanie morfologii krwi.

Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, diklofenak może przejściowo zahamować agregację płytek krwi. Należy starannie monitorować pacjentów z zaburzeniem homeostazy.

Może pojawić się niedokrwistość w związku z zatrzymaniem wody lub wpływem na erytropoezę.

Dlatego też, w przypadku wykrycia objawów niedokrwistości, zalecane jest monitorowanie poziomu hemoglobiny i hematokrytu. U pacjentów chorych na cukrzycę lub pacjentów przyjmujących również leki moczopędne oszczędzające potas może wystąpić hiperkaliemia (patrz punkt 4.5).

Astma w wywiadzie

U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi infekcjami dróg oddechowych (szczególnie, jeśli związane z objawami podobnymi do alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa), reakcje na leki z grupy NLPZ, np. zaostrzenie astmy (tzw. nietolerancja leków przeciwbólowych/astma indukowana lekami przeciwbólowymi), obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka występują częściej w porównaniu do innych pacjentów. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów (zapewnić gotowość pomocy lekarskiej). Dotyczy to także pacjentów, którzy są uczuleni na inne substancje, np. pacjentów z reakcjami skórnymi, świądem lub pokrzywką.

SLE i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej może wystąpić podwyższone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Podanie

Roztwór należy podawać przestrzegając ściśle zasad aseptyki i antyseptyki.

Czas leczenia

Nie należy stosować produktu leczniczego AKIS dłużej niż przez 2 dni. Po 2 dniach należy zweryfikować konieczność zastosowania alternatywnego leku z grupy NLPZ i w przypadku konieczności długotrwałego leczenia lekami z grupy NLPZ, należy monitorować pacjenta pod kątem zaburzenia czynności wątroby i nerek oraz zaburzeń morfologii krwi. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe interakcje obejmują interakcje obserwowane podczas stosowania diklofenaku w postaci tabletek dojelitowych i (lub) innej postaci farmaceutycznej.

Lit: Leki z grupy NLPZ powodują zmniejszenie wydalania litu przez nerki i w związku z tym zwiększenie stężenia litu w osoczu. Jeśli zastosowanie tego połączenia jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu we krwi i dostosować jego dawkę zarówno podczas leczenia wstępnego, skojarzonego, jak i po odstawieniu diklofenaku.

Digoksyna: W przypadku jednoczesnego stosowania diklofenak może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Leki moczopędne, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II: Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych (tj. leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE]). U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub u pacjentów w wieku podeszłym z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze, zwykle odwracalne, zaburzenia czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek. Dlatego też kombinację leków należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy też rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia towarzyszącego, a także okresowo w okresie późniejszym (patrz także punkt 4.4).

Inne leki z grupy NLPZ, kortykosteroidy i kwas acetylosalicylowy: Jednoczesne podawanie diklofenaku i innych leków z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów, lub kwasu acetylosalicylowego może zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych i nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatek i heparyna (leczenie pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych): Zaleca się ostrożność, ponieważ jednoczesne podawanie z lekami z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia poprzez hamowanie czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (patrz punkt 4.4). Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, tj. warfaryna lub heparyna. Nie zaleca się podawania heparyny u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych. Należy starannie monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania. Pomimo, iż badania kliniczne nie wskazują na to, że diklofenak wpływa na działanie leków przeciwzakrzepowych, doniesienia ujawniają zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Stąd zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów.

Leki trombolityczne i leki przeciwplatek: Zaleca się ostrożność, ponieważ jednoczesne podawanie z lekami z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia poprzez hamowanie czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): Jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym, w tym diklofenaku i SSRI może zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe: Badania kliniczne wykazały, że diklofenak może być podawany z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wywierania wpływu na ich działanie kliniczne. Jednakże odnotowano pojedyncze przypadki działań hipoglikemizujących i hiperglikemizujących, które wymagały dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych podczas leczenia diklofenakiem. Dlatego też jako środek zapobiegawczy podczas leczenia towarzyszącego zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Metotreksat: Diklofenak może zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, podnosząc tym samym poziom metotreksatu. Zaleca się ostrożność przy podawaniu leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, na mniej niż 24 godziny przed lub po leczeniu metotreksatem, ponieważ w przeciwnym razie może to powodować wzrost stężenia metotreksatu we krwi i wzrost toksyczności tej substancji. Zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi podczas kilku pierwszych tygodni leczenia skojarzonego. Należy zintensyfikować monitorowanie w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub pacjentów w podeszłym wieku.

Zastosowanie pemetreksedu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, klirens kreatyniny > 80 ml/min: Zwiększone ryzyko toksyczności pemetreksedu w związku z obniżeniem klirensu kreatyniny pemetreksedu. Zaleca się biologiczny monitoring czynności nerek.

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus): Działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny może się zwiększać pod wpływem leków z grupy NLPZ poprzez działanie za pośrednictwem prostaglandyn nerkowych. Podczas jednoczesnego leczenia zaleca się monitorowanie czynności nerek, w szczególności pacjentów w podeszłym wieku.

Deferazyroks: Jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ o działaniu ogólnoustrojowym i deferazyroksu może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy. Należy ściśle monitorować pacjentów, którym jednocześnie podawane są te leki.

Chinolony przeciwbakteryjne: Zgłaszano pojedyncze przypadki drgawek, które mogą być związane z jednoczesnym stosowaniem chinolonów i leków z grupy NLPZ.

Fenytoina: Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny z diklofenakiem zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu w związku z nieoczekiwanym wzrostem jej stężenia.

Kolestypol i cholestyramina: Leki te mogą powodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. Dlatego też zaleca się podawanie diklofenaku przynajmniej na godzinę przed lub 4 do 6 godzin po podaniu kolestypolu/cholestyraminy.

Silne inhibitory CYP2C9: Zaleca się ostrożność podczas przepisywania jednocześnie diklofenaku i silnych inhibitorów CYP2CP (tj. sulfinpirazon i worykonazol), które mogą powodować istotny wzrost maksymalnego stężenia w osoczu i zwiększenie stężenia diklofenaku w związku z hamowaniem jego metabolizmu.

Mifepryston: Nie należy stosować leków z grupy NLPZ w ciągu 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ NLPZ mogą zmniejszać działanie mifeprystonu.

Zydowudyna: Jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ z zydowudyną zwiększa ryzyko toksycznego działania na układ krwiotwórczy. Udowodniono, że jednoczesne podawanie ibuprofenu i zydowudyny zwiększa ryzyko wylewu krwi do stawu i krwiaka u pacjentów chorych na hemofilię i zakażonych wirusem HIV.

Pomimo, iż AKIS w znacznym stopniu wiąże się z białkami, nie zakłóca on wiązania białka z: salicylanami, tolbutamidem i prednizolonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać negatywnie na ciążę i (lub) rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na prawdopodobieństwo zwiększonego ryzyka poronienia, wady rozwojowej serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym stadium ciąży. Ryzyko całkowite wady rozwojowej serca wzrosło z poniżej 1% do ok. 1,5%.

Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz z dawką i czasem leczenia. Zastosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt wskazywało na zwiększoną ilość strat przed- i poimplantacyjnych oraz śmiertelność zarodków i płodów.

Dodatkowo odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym serca, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy. Nie należy podawać diklofenaku w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli diklofenak jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy podawać jak najmniejszą możliwą skuteczną dawkę przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- powodować toksyczne działanie na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- powodować zaburzenia, które mogą powodować niewydolność nerek z małowodziem;

U matki i noworodka pod koniec ciąży mogą prowadzić do:

- możliwego wydłużenia czasu krwawienia, działania hamującego agregację płytek, które mogą wystąpić nawet przy stosowaniu małych dawek;
- hamowanie skurczów macicy i wskutek tego opóźnionego lub wydłużonego porodu.

W związku z tym, diklofenak jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, diklofenak przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Dlatego też nie należy podawać diklofenaku w okresie karmienia piersią w celu uniknięcia działań niepożądanych u niemowlęcia.

Płodność

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, zastosowanie diklofenaku może zaburzać płodność i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom płodności, należy rozważyć przerwanie stosowania diklofenaku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których podczas leczenia diklofenakiem występują zaburzenia widzenia, oszołomienie, zawroty głowy, senność lub inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Najczęściej występujące działania niepożądane, które obserwowano podczas badań klinicznych z produktem leczniczym AKIS obejmowały reakcje ze strony żołądka i jelit oraz reakcje w miejscu podania i ogólnie były łagodne i krótkotrwałe.

Dane z badań klinicznych sugerują, że zastosowanie diklofenaku w postaci roztworu do wstrzykiwań jest związane z występowaniem reakcji w miejscu podania, takich jak: ból i krwiak. Częstość występowania działań niepożądanych w miejscu podania była istotnie mniejsza w przypadku leczenia dawkami 25 i 50 mg w porównaniu do dawki 75 mg. Po podaniu diklofenaku obserwowano także: nudności, wymioty, biegunkę i zaparcie.

Działania niepożądane są przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	częstość nieznana	martwica w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	oszołomienie ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	często niezbyt często częstość nieznana	nudności biegunka wymioty zaparcie zapalenie żołądka niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	reakcje w miejscu podania

Do opisu niektórych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. Nie zastosowano synonimów i stanów pokrewnych, jednakże należy je także uwzględnić.

Klasyfikacja układów i narządów

Działania niepożądane (tabela 1) uporządkowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100 - < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane obejmują działania niepożądane zgłaszane zarówno w przypadku krótkotrwałego, jak i długotrwałego stosowania.

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
bardzo rzadko	małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
rzadko	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie tętnicze i wstrząs)
bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)
Zaburzenia psychiczne	
bardzo rzadko	dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	
często	ból głowy, oszołomienie
rzadko	senność
bardzo rzadko	parestezje, zaburzenie pamięci, drgawki, lęk, drżenie, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, epizod naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia oka	
bardzo rzadko	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	

często bardzo rzadko	zawroty głowy szumy uszne, zaburzenie słuchu
Zaburzenia serca	
bardzo rzadko	palpitacje, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał serca mięśniowego
Zaburzenia naczyniowe	
bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
rzadko bardzo rzadko	astma (w tym duszność) zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
często rzadko bardzo rzadko	nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja zapalenie żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, biegunka krwotoczna, krew w kale, choroba wrzodowa przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją albo bez) zapalenie jelita grubego (w tym krwotoczne zapalenie jelita grubego i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna), zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przełyku, przeponopodobne zwężenia jelita, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często rzadko bardzo rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferaz zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenie czynności wątroby piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często rzadko bardzo rzadko	wysypka pokrzywka wysypki pęcherzowe, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyell), złuszczone zapalenie skóry, łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, plamica alergiczna, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
bardzo rzadko	ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często rzadko	reakcje w miejscu podania, ból w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania obrzęk, martwica w miejscu podania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
bardzo rzadko	ropień w miejscu podania

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg/dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). (patrz punkty 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak typowych objawów klinicznych związanych z przedawkowaniem diklofenaku. Przedawkowanie może powodować następujące objawy: wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, oszołomienie, szum uszny lub drgawki. W przypadku znacznego zatrucia, możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek lub uszkodzenia wątroby.

Leczenie przedawkowania

Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia lekami z grupy NLPZ, w tym diklofenakiem, w szczególności polega na zastosowaniu postępowania podtrzymującego czynności organizmu i leczenia objawowego. Należy zastosować postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe w przypadku powikłań, takich jak: niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i depresja oddechowa.

Specjalne środki, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja prawdopodobnie nie są pomocne w eliminacji leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, z uwagi na wysoki stopień wiązania z białkami osocza i rozległy metabolizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
kod ATC: M01AB05.

Klasyfikacja podgrupy terapeutycznej: leki działające na układ mięśniowo-szkieletowy/ niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne/pochodne kwasu octowego i związki o podobnej budowie.

Mechanizm działania

Roztwór do wstrzykiwań AKIS jest niesteroidowym lekiem o właściwościach przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Jest on inhibitorem syntetazy prostaglandyn (cyklooksygenazy). *In vitro* diklofenak sodu nie hamuje biosyntezy proteoglikanów w chrząstce przy stężeniach równoważnych ze stężeniami osiąganymi u ludzi. Po jednoczesnym stosowaniu z opioidami w celu leczenia bólu pooperacyjnego diklofenak sodowy często zmniejsza konieczność stosowania opioidów.

Skuteczność kliniczna

Działanie przeciwbólowe AKIS badano w dwóch głównych badaniach działania przeciwbólowego po zabiegach stomatologicznych, które obejmowały pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po zabiegach usuwania zębów z powodu wklonowania.

W ramach pierwszego badania porównywano działanie przeciwbólowe AKIS podanego podskórnice z placebo. AKIS we wszystkich mocach wykazywał statystycznie znamienne wyższe zmniejszenie bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po zabiegu usuwania zęba z powodu wklonowania (zgodnie z pomiarami wg skali VAS) w porównaniu do placebo ($p < 0,001$). AKIS także wykazywał znacząco większe działanie przeciwbólowe w pomiarach skuteczności wtórnej, czasu do wystąpienia działania przeciwbólowego, zastosowania leków doraźnych przez 8 godzin po podaniu produktu i odsetka pacjentów z 30% zmniejszeniem intensywności bólu po 1,5 godziny po podaniu produktu w porównaniu z placebo ($p < 0,001$ we wszystkich porównaniach z placebo; nie wykryto statystycznej różnicy w porównaniach pomiędzy aktywnymi lekami).

W ramach drugiego badania działania przeciwbólowego po zabiegach stomatologicznych porównywano działanie przeciwbólowe AKIS podanego podskórnice z lekiem Voltarol[®] 75 mg/3 ml podanym domięśniowo. Badanie nie wykazało znamiennej różnicy pomiędzy dwoma lekami przeciwbólowymi w dowolnym punkcie czasu przez 8 godzin po podaniu leku. Po 1,5 godziny po podaniu leku (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) 95% CI różnicy między dwoma lekami przeciwbólowymi był całkowicie poza ustaloną uprzednio górną granicą równoważności (-15 mm). Zatem, wykazano, że AKIS jest terapeutycznie równoważny z lekiem Voltarol. Średnie różnice i 95% CI różnicy w dowolnym punkcie czasu przez 8 godzin po podaniu leku przedstawia tabela poniżej.

Punkt czasu pomiaru	Średnia różnica (95% CI)	Wartość p
15 minut	0,7 (-4,02 ; 5,41)	0,7708
30 minut	1,6 (-4,26 ; 7,55)	0,5826
45 minut	1,3 (-4,93 ; 7,48)	0,6857
1 godzina	-2,1 (-8,63 ; 4,44)	0,5272
1,5 godziny	-1,8 (-8,26 ; 4,61)	0,5764
2 godziny	-2,9 (-8,81 ; 3,11)	0,3457
3 godziny	-3,7 (-10,12 ; 2,72)	0,2559
4 godziny	-5,6 (-12,48 ; 1,21)	0,1061
5 godzin	-5,7 (-12,84 ; 1,50)	0,1205
6 godzin	-5,5 (-13,73 ; 2,70)	0,1864
7 godzin	-6,7 (-15,47 ; 1,98)	0,1284
8 godzin	-5,4 (-14,08 ; 3,25)	0,2183

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podanie domięśniowe

Po domięśniowym podaniu 75 mg/ml roztworu do wstrzykiwań AKIS, wchłanianie produktu leczniczego przebiega szybko i średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące w zakresie $2,603 \pm 0,959 \mu\text{g/ml}$ ($2,5 \mu\text{g/ml}$ stanowi ok. $8 \mu\text{mol/L}$) jest osiągnięte po 34 minutach. Obszar pod krzywą stężenia AUC_{0-t} wynosi $250,07 \pm 46,89 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. W porównawczych badaniach klinicznych mediana maksymalnego stężenia w osoczu w przypadku domięśniowego podania Voltarolu (75mg/3ml) wynosi $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$, która to wartość jest osiągnięta po 27 minutach, a AUC_{0-t} wynosi $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. AUC po podaniu domięśniowym jest w przybliżeniu ponad dwa razy dłuższa w porównaniu do podania doustnego lub doodbytniczego, ponieważ unika się metabolizmu pierwszego przejścia.

Podanie podskórne

Wchłanianie po podaniu podskórnym produktu leczniczego AKIS w dawce 75 mg/ml przebiega szybko i mediana maksymalnego stężenia w osoczu o wartości $2,138 \pm 0,646 \mu\text{g/ml}$ ($2,5 \mu\text{g/ml}$ stanowi ok. $8 \mu\text{mol/l}$) jest osiągnięta po 40 minutach. Obszar pod krzywą stężenia AUC_{0-t} wynosi $261,94 \pm 53,29 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. W porównawczych badaniach klinicznych mediana maksymalnego stężenia w osoczu w przypadku domięśniowego podania Voltarolu wynosi $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$ i jest osiągnięta po 27 minutach, a AUC_{0-t} wynosi $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. AUC i C_{maks} po podaniu podskórnym dawki 75 mg AKIS były biorównoważne z domięśniowo podaną dawką 75 mg/ 3 ml Voltarolu. AUC po podaniu podskórnym jest w przybliżeniu ponad dwa razy dłuższa w porównaniu do podania doustnego lub doodbytniczego, ponieważ unika się metabolizmu pierwszego przejścia.

Liniowość dawki względem AUC została wykazana w przypadku podskórnego podania diklofenaku. Wykazano brak liniowej zależności pomiędzy C_{maks} a dawką, co oznacza odpowiednio średnią wartość C_{maks} 1 090 ng/ml, 1 648,9 ng/ml i 1 851,1 ng/ml po dawkach AKIS 25 mg, 50 mg i 75 mg.

Dystrybucja

Substancja czynna jest w 99,7% wiązana z białkami osocza, głównie z albuminami (99,4%). Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie maksymalne stężenie występuje po 2 do 4 godzin od osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi od 3 do 6 godzin. 2 godziny po osiągnięciu wartości maksymalnych w osoczu krwi wartości stężenia substancji czynnej w płynie maziowym osiągają już większe wartości w porównaniu do osocza i stan ten utrzymuje się przez maksymalnie 12 godzin.

Metabolizm

Metabolizm diklofenaku odbywa się częściowo na drodze glukuronidacji niezmienionej cząsteczki, ale diklofenak głównie ulega pojedynczej lub wielokrotnej hydroksylacji i metoksylacji, w wyniku czego powstaje kilka pochodnych fenolowych, których większość zostaje przekształcona do postaci koniugatów glukuronidowych. Dwie pochodne fenolowe są biologicznie aktywne, jednakże w znacznie mniejszym stopniu niż diklofenak.

Eliminacja

Całkowity klirens układowy diklofenaku w osoczu wynosi $263 \pm 56 \text{ mL/min}$ (średnia wartość $\pm \text{SD}$). Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi 1-2 godziny. Cztery z pochodnych, w tym dwie aktywne, mają także krótki okres półtrwania w osoczu, który wynosi 1-3 godziny.

Okolo 60% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci sprzężonych z glukuronidami, niezmienionych cząsteczek i metabolitów, z których większość jest przekształcana do postaci koniugatów glukuronowych. Mniej niż 1% produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki ulega wydalaniu w postaci metabolitów z żółcią w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie obserwowano istotnych różnic zależnych od wieku w zakresie wchłaniania, metabolizmu lub wydalania.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Kinetyka pojedynczej dawki z zastosowaniem typowego schematu dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek nie wskazuje na występowanie kumulacji niezmienionej substancji czynnej. W przypadku klirensu kreatyniny $<10 \text{ mL/min}$ stężenie hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu obliczone w stanie równowagi dynamicznej jest o ok. 4 razy większe w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ostatecznie pochodne te są wydalane z żółcią.

Pacjenci z chorobą wątroby: Kinetyka i metabolizm diklofenaku są takie same u pacjentów ze zdrową wątrobą i u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak nowych badań przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania diklofenaku sodowego. Produkt leczniczy ma dobrze ustalony profil bezpieczeństwa.

Badania miejscowej tolerancji wykazały, że produkt nie wywołuje znaczącego nieoczekiwanego, miejscowego działania toksycznego zarówno w przypadku podania domięśniowego jak i podskórnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zużyć natychmiast po otwarciu. Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I.

Opakowanie zawierające 1, 3 lub 5 ampułek.

Ampułka oraz zestaw do podania pakowane są osobno w blistry z folią zabezpieczającą, a następnie w tekturowe pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda ampułka zawiera nadmiar roztworu tak, aby móc podać 1,0 mL.

Ampułki: Brak szczególnych wymagań.

Nie należy stosować, jeśli pojawią się kryształki lub osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Włochy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia numer: 21017; 21018; 21019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

01.03.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2016