

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ALMIRAL 50 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta ALMIRAL 50 mg obsahuje 50 mg sodnej soli diklofenaku.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy, farbivá tartrazín (E102) 0,115 mg a oranžovú žlt' (E110) 0,142 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta
Okrúhle konvexné oranžové tablety obalené gastrorezistentnou vrstvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba:

- zápalových a degeneratívnych foriem reumatizmu: reumatoidnej artritídy, juvenilnej reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, osteoartrózy a spondylartritídy, bolestivých syndrómov chrbtice, mimokĺbového reumatizmu
- akútnych záchvatov dny
- poúrazovej a pooperačnej bolesti, zápalu a opuchu, napr. po chirurgických zákrokoch v stomatológii alebo ortopédii
- bolestivých a/alebo zápalových stavov v gynekológii, napr. primárnej dysmenorey alebo adnexitídy
- ako adjuvans pri závažných bolestivých zápalových infekciách ucha, nosa alebo hrdla, napr. pri faryngotonzilitíde, otitíde. V súlade so všeobecnými terapeutickými zásadami sa má podať základná liečba základného ochorenia, ak je to potrebné. Samotná horúčka nie je indikáciou.

ALMIRAL 50 mg je indikovaný na liečbu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Všeobecne sa odporúča dávkovanie individuálne prispôbiť.

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

Dospelí

Odporúčaná začiatková denná dávka je 100 až 150 mg podávaná v dvoch až troch čiastkových dávkach. V menej závažných prípadoch, ako aj pri dlhodobej liečbe, zvyčajne postačuje 100 mg denne.

Starší pacienti

U starších pacientov vo všeobecnosti nie je potrebná úprava začiatkovej dávky. Z principiálnych medicínskych dôvodov sa však vyžaduje opatrnosť u starších pacientov a podáva sa najmenšia účinná dávka, predovšetkým u chorľavých starších pacientov alebo pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Vzhľadom na dávku liečiva sa použitie gastrorezistentných tabliet ALMIRAL 50 mg neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 14 rokov.

Význačné kardiovaskulárne rizikové faktory

Pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení majú byť liečení liekom ALMIRAL 50 mg iba po starostlivom zvážení a iba pri dávkach ≤ 100 mg denne, ak sú liečení dlhšie ako 4 týždne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

ALMIRAL 50 mg je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcimi obličkami (GFR <15 ml/min/1,73m²) (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchou funkciou obličiek neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

ALMIRAL 50 mg je kontraindikovaný u pacientov so zlyhávajúcou pečeňou (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne špecifické skúšania, preto nie je možné urobiť odporúčania ohľadne úpravy dávkovania. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehĺtať celé a zapíť tekutinou, najlepšie pred jedlom. Tablety sa nesmú lámať alebo hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívny vred žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforácia
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v spojitosti s predošlou liečbou nesteroidnými antiflogistikami v anamnéze (pozri časti 4.4 a 4.8). Anamnéza alebo aktívny peptický vred/krvácanie (dve alebo viac zreteľných epizód s preukázanou ulceráciou alebo krvácaním).

Tak ako iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID), ALMIRAL 50 mg je kontraindikovaný aj u pacientov, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID vyvolali záchvaty astmy, angioedém, urtikáriu alebo akútnu rinitídu (pozri časti 4.4 a 4.8)

- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Zlyhanie pečene
- Zlyhanie obličiek (GFR <15 ml/min/1,73m²) (pozri časť 4.4)
- Závažné srdcové zlyhávanie (pozri časť 4.4)
- Preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID vrátane diklofenaku a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, s varovnými symptómami alebo závažnými gastrointestinálnymi udalosťami v anamnéze, alebo bez nich.

Všeobecne mávajú závažnejšie následky starší pacienti. Ak sa gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia vyskytnú u pacientov, ktorí dostávajú ALMIRAL 50 mg, liek sa má vysadiť.

Kožné reakcie

Závažné kožné reakcie, niektoré smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy, boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s použitím NSAID vrátane lieku ALMIRAL 50 mg (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. ALMIRAL 50 mg sa má vysadiť pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti.

Tak ako pri iných NSAID v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak.

Maskovanie príznakov infekcie

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže vzhľadom na svoje farmakodynamické vlastnosti potlačiť príznaky a prejavy infekcie.

Bezpečnostné opatrenia

Všeobecné

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najmenej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a GI a kardiovaskulárne riziko nižšie).

Interakcie s NSAID

Z dôvodu nežiaducich účinkov je potrebné vyhnúť sa súčasnému použitiu lieku ALMIRAL 50 mg a systémových NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (pozri časť 4.5).

Geriatrická populácia

Z principiálnych medicínskych dôvodov sa vyžaduje opatrnosť u starších pacientov, predovšetkým u chorľavých starších pacientov alebo pacientom s nízkou telesnou hmotnosťou sa odporúča podávať najnižšiu účinnú dávku.

Existujúca astma

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, zdurením nosovej sliznice (t.j. nosovými polypmi), chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo chronickými infekciami dýchacej sústavy (najmä ak sú spojené so symptómami podobnými alergickej nádche), sú reakcie na NSAID ako exacerbácie astmy (tzv. intolerancia na analgetiká/aspirínová astma), angioneurotický edém alebo urtikária častejšie ako u iných pacientov.

Preto sa u takýchto pacientov odporúčajú osobitné bezpečnostné opatrenia (pripravenosť na urgentný zásah). Platí to aj pre pacientov s alergickými reakciami na iné látky, napr. s kožnými reakciami, pruritom alebo urtikáriou.

Gastrointestinálne účinky

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

Používanie NSAID vrátane diklofenaku môže súvisieť so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho anastomotického leaku (presakovania). Pri použití diklofenaku po gastrointestinálnom chirurgickom zákroku sa odporúča starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť.

Tak ako pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, je nevyhnutné starostlivé sledovanie a mimoriadne opatrný prístup, keď sa ALMIRAL 50 mg predpisuje pacientom so symptómami poukazujúcimi na gastrointestinálne ochorenia alebo s anamnestickými údajmi naznačujúcimi ulceráciu žalúdka alebo dvanástnika, krvácanie alebo perforáciu (pozri časť 4.8). Riziko gastrointestinálneho krvácania je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID a u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou.

U starších ľudí je zvýšená frekvencia nežiaducich účinkov na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

Na zníženie rizika gastrointestinálnej toxicity u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou, a u starších ľudí je potrebné liečbu začať a udržiavať na najnižšej účinnej dávke.

Kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo misoprostolom) sa má zvážiť u týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí potrebujú súčasne užívať nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA), alebo iné lieky, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko.

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä gastrointestinálne krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov liečených súčasne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú systémové kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) alebo antitrombocytárne lieky ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Veľmi prísne medicínske sledovanie je nevyhnutné aj u pacientov s anamnézou ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, pretože by mohlo dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrvaskulárne účinky

Vhodné monitorovanie a usmernenie sa vyžaduje u pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným zlyháváním srdca (NYHA-I), pretože v súvislosti s terapiou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Liečba s NSAID, vrátane diklofenaku, obzvlášť liečba vysokými dávkami (150 mg/deň) a dlhodobá liečba môže byť spojená s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda). Pre zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod počas užívania NSAID, najmä u pacientov s rizikovými faktormi, sa má používať najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

Pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca (NYHA-I) a pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musia byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení a iba pri dávkach ≤ 100 mg denne, ak sú liečení dlhšie ako 4 týždne.

Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa zvyšujú s dávkou a trvaním expozície, trvanie liečby má byť čo najkratšie a účinná denná dávka čo najnižšia. Pacientova potreba úľavy od symptómov a odpoveď na liečbu sa musí periodicky prehodnocovať.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby sledovali príznaky a prejavy závažných artériových

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

trombotických príhod (napr. bolesť na hrudi, dýchavičnosť, slabosť, spomalenie reči), ktoré sa môžu vyskytnúť bez predošlého varovania. Pacientov treba poučiť, aby v takom prípade ihneď vyhľadali lekára.

Účinky na pečeň

Starostlivý lekársky dohľad sa vyžaduje pri predpisovaní lieku ALMIRAL 50 mg pacientom s poruchou funkcie pečene, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia.

Tak ako pri iných NSAID, aj pri diklofenaku sa môžu zvýšiť hodnoty jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Pri dlhodobej liečbe liekom ALMIRAL 50 mg sa ako preventívne opatrenie odporúča pravidelne kontrolovať funkciu pečene. Ak pretrvávajú alebo sa zhoršujú abnormálne hodnoty testov funkcie pečene, ak vzniknú klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na ochorenie pečene, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), ALMIRAL 50 mg sa má vysadiť. Hepatitída môže vzniknúť pri použití diklofenaku bez prodromálnych symptómov.

Opatrnosť je potrebná pri podaní lieku ALMIRAL 50 mg pacientom s hepatickou porfýriou, pretože ALMIRAL 50 mg môže vyvolať záchvat.

Účinky na obličky

Pretože sa v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku, zaznamenali retencia tekutín a edémy, mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek, hypertenziou v anamnéze, u starších pacientov, u pacientov súčasne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek, a u pacientov s podstatným znížením extracelulárneho objemu akejkoľvek etiológie, napr. pred alebo po veľkých chirurgických zákrokoch (pozri časť 4.3). Keď sa ALMIRAL 50 mg podáva v takýchto prípadoch, odporúča sa ako preventívne opatrenie monitorovať funkciu obličiek. Po ukončení liečby zvyčajne nasleduje zotavenie na stav pred liečbou.

Hematologické účinky

Tak ako pri iných NSAID, pri dlhodobej liečbe liekom ALMIRAL 50 mg sa odporúča monitorovanie krvného obrazu.

Tak ako iné NSAID, diklofenak môže dočasne inhibovať agregáciu trombocytov. Pacientov s poruchami zrážanlivosti krvi je potrebné starostlivo sledovať.

Pomocné látky

ALMIRAL 50 mg obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Liek obsahuje farbivá tartrazín a oranžovú žlt', ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie zahŕňajú interakcie pozorované pri gastrorezistentných tabletách ALMIRAL 50 mg a/alebo iných liekových formách diklofenaku.

Zaznamenané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

CYP2C9 inhibítory: Pri predpisovaní diklofenaku spolu s inhibítormi CYP2C9 (ako napr. vorikonazol) sa odporúča opatrnosť, pretože môže dôjsť k výraznému zvýšeniu maximálnych plazmatických koncentrácií diklofenaku a expozícii diklofenaku.

Lítium: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie lítia v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu lítia.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

Digoxín: Pri súčasnom použití môže diklofenak zvýšiť koncentrácie digoxínu v plazme. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu digoxínu.

Diuretiká a antihypertenzíva: Tak ako iné NSAID, diklofenak pri súčasnom použití s diuretikami alebo antihypertenzívami (napr. betablokátormi, inhibítormi ACE) môže zoslabiť ich antihypertenzný účinok. Preto je pri podávaní tejto kombinácie potrebná opatrnosť a u pacientov, zvlášť starších, sa má pravidelne kontrolovať krvný tlak. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity sa má uvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch najmä pri diuretikách a inhibítoroch ACE (pozri časť 4.4).

Lieky spôsobujúce hyperkaliémiu: Súčasné podávanie s liekmi šetriacimi draslík, cyklosporínom, takrolimom alebo trimetoprimom môže zvýšiť hladinu draslíka v sére, preto je potrebné ju často kontrolovať (pozri časť 4.4).

Chinolónové antibakteriálne liečivá: Vyskytli sa ojedinelé hlásenia o záchvatoch kŕčov, ktoré mohli byť vyvolané súčasným použitím chinolónov a NSAID.

Predpokladané interakcie, ktoré je potrebné zvážiť

Iné NSAID a kortikosteroidy: Súčasné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID alebo kortikosteroidov môže zvýšiť výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a protidoštičkové lieky: Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania. Aj keď z klinických výskumov nevyplýva, že diklofenak ovplyvňuje účinok antikoagulancií, u pacientov užívajúcich súbežne diklofenak a antikoagulanciá boli hlásené prípady zvýšeného rizika krvácania. Preto sa odporúča pozorné sledovanie takýchto pacientov.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): Súčasné podávanie systémových NSAID, vrátane diklofenaku, a SSRI môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká: Klinické štúdie ukázali, že diklofenak sa môže podávať súčasne s perorálnymi antidiabetikami bez toho, aby to ovplyvnilo ich klinický účinok. Ojedinele však boli hlásené hypoglykemické aj hyperglykemické účinky, ktoré si vyžiadali zmenu dávkovania antidiabetík počas liečby diklofenakom. Preto sa ako bezpečnostné opatrenie počas súčasnej liečby odporúča monitorovať hladinu glukózy v krvi. Pri súbežnom užívaní diklofenaku s metformínom boli u pacientov s už jestvujúcou poruchou funkcie obličiek ojedinele hlásené prípady metabolickej acidózy.

Metotrexát: Diklofenak môže inhibovať v tubuloch obličiek klírens metotrexátu a tým zvýšiť jeho hladinu. Odporúča sa opatrnosť, keď sa NSAID, vrátane diklofenaku, podávajú menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, pretože koncentrácie metotrexátu v krvi môžu stúpnuť a môže sa zvýšiť jeho toxicita.

Cyklosporín a takrolimus: Diklofenak, tak ako iné NSAID, môže účinkom na obličkové prostaglandíny zvýšiť nefrotoxicitu cyklosporínu a takrolimu. Preto sa má podávať v nižších dávkach, ako sa používajú u pacientov, ktorí nedostávajú cyklosporín a takrolimus.

Fenytoín: Pri súbežnom použití fenytoínu s diklofenakom sa odporúča monitorovanie koncentrácie fenytoínu v plazme vzhľadom na očakávané zvýšenie expozície fenytoínu.

CYP2C9 induktory: Pri predpisovaní diklofenaku spolu s induktormi CYP2C9 (ako napr. rifampicín) sa odporúča opatrnosť, pretože môže dôjsť k výraznému zníženiu maximálnych plazmatických koncentrácií diklofenaku a expozícii diklofenaku.

Kolestipol a kolestyramín: Tieto liečivá môžu spôsobiť oneskorenú alebo zníženú absorpciu

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

diklofenaku. Diklofenak sa preto odporúča podávať jednu hodinu pred alebo 4 – 6 hodín po podaní kolestipolu/kolestyramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšené pre- a post-implantačné straty a embryo-fetálnu úmrtnosť.

Okrem toho bola po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám v období organogenézy zaznamenaná zvýšená incidencia viacerých malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie diklofenaku spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto diklofenak nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak diklofenak užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a trvanie liečby čo najkratšie. Po expozícii diklofenaku počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba diklofenakom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiovaskulárnu toxicitu (predčasné zúženie/uzávanie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie)

u matky a novorodenca na konci tehotenstva spôsobiť:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach
- inhibíciu kontrakcií maternice rezultujúcich do oneskoreného alebo predĺženého pôrodu.

Preto je diklofenak kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Tak ako iné NSAID, diklofenak v malých množstvách prestupuje do materského mlieka. Preto sa ALMIRAL 50 mg nemá podávať v období dojčenia, aby sa zabránilo nežiaducim účinkom na dojča.

Fertilita

Tak ako iné NSAID, použitie lieku ALMIRAL 50 mg môže zhoršiť fertilitu žien a neodporúča sa podávať ho ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre infertilitu, sa má zvážiť vysadenie lieku ALMIRAL 50 mg.

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú údaje umožňujúce vykonať odporúčania pre ženy v reprodukčnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas používania lieku ALMIRAL 50 mg vyskytnú poruchy videnia, závraty, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy CNS, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s používaním NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Nežiaduce reakcie (tabuľka 1) z klinických skúšaní a/alebo spontánných hlásení a prípadov z literatúry sú zoradené podľa tried orgánových systémov konvencie MedDRA. V rámci každej triedy sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti, pričom sú rozdelené do nasledujúcich skupín podľa konvencie CIOMS III: veľmi časté ($>1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$).

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú nežiaduce účinky hlásené pri gastrorezistentných tabletách ALMIRAL 50 mg a/alebo iných liekových formách diklofenaku, pri krátkodobom alebo dlhodobom používaní.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Trombocytopenia, leukopénia, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Precitlivenosť, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku)
Veľmi zriedkavé:	Angioedém (vrátane edému tváre)
Psychické poruchy	
Veľmi zriedkavé:	Dezorientácia, depresia, nespavosť, zlé sny, podráždenosť, psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Zriedkavé:	Somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Parestézie, zhoršenie pamäti, kŕče, úzkosť, tremor, aseptická meningitída, dysgeúzia, cerebrovaskulárna príhoda
Poruchy oka	
Veľmi zriedkavé:	Zhoršenie zraku, neostré videnie, diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Veľmi zriedkavé:	Tinnitus, zhoršenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté*:	Infarkt myokardu, srdcové zlyhanie, palpitácie, bolesť na hrudi
Neznáme:	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia, vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	Astma (vrátane dyspnoe)
Veľmi zriedkavé:	Pneumonitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté:	Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, flatulencia, znížená chuť do jedla
Zriedkavé:	Gastritída, gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvavá hnačka, meléna, vred žalúdka alebo dvanástnika (s krvácaním alebo perforáciou alebo bez nich), gastrointestinálna stenóza alebo perforácia, ktorá môže viesť k peritonitíde
Veľmi zriedkavé:	Kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy, ischemickej kolitídy a exacerbácie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída, ezofágové poruchy, pablanovité ochorenie čriev, pankreatitída
Neznáme	Ischemická kolitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté:	Zvýšenie hodnôt aminotransferáz
Zriedkavé:	Hepatitída, žltáčka, porucha funkcie pečene
Veľmi zriedkavé:	Fulminantná hepatitída, nekróza pečene, zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté:	Exantém
Zriedkavé:	Urtikária
Veľmi zriedkavé:	Bulózna dermatitída, ekzém, erytém, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída, alopecia, reakcie z fotosenzitivity, purpura, Henochova-Schoenleinova purpura, pruritus

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé:	Akútne poškodenie obličiek (akútne zlyhanie obličiek), hematuria, proteinúria, nefrotický syndróm, tubulointericiálna nefritída, nekróza obličkovej papily
------------------	--

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé:	Edém
------------	------

* frekvencia na základe údajov z dlhodobej liečby pri vysokých dávkach (150 mg/denne).

Popis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Arteriálne trombotické príhody

Klinické štúdie a epidemiologické údaje stále poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgovocievna príhoda) spojených s použitím diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe (pozri časti 4.3 a 4.4).

Účinky na zrak

Poruchy zraku, ako zhoršenie zraku, neostré videnie alebo diplopia sa vyskytujú ako účinok triedy NSAID a po ukončení liečby sú zvyčajne reverzibilné. Pravdepodobným mechanizmom účinku je inhibícia syntézy prostaglandínov a ďalších príbuzných zložiek, ktoré ovplyvňujú reguláciu prúdenia krvi v sietnici, čo môže mať za následok zmeny videnia. Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby diklofenakom, môže byť potrebné očné vyšetrenie, aby sa vylúčili iné príčiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie diklofenakom nevyvoláva typický klinický obraz. Predávkovanie môže vyvolať symptómy ako vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, závraty, tinnitus alebo kŕče. Pri závažnej otrave je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene.

Terapeutické opatrenia

Liečba akútnej otravy NSAID, vrátane diklofenaku, pozostáva predovšetkým z podporných opatrení a symptomatickej liečby. Podporné opatrenia a symptomatická liečba sú indikované pri komplikáciách ako hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálne poruchy a útlm dýchania.

Mimoriadne opatrenia ako nútená diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nepomáhajú pri eliminácii NSAID, vrátane diklofenaku, vzhľadom na ich vysoký podiel viazaný na bielkoviny a rozsiahly metabolizmus.

Podanie aktívneho uhlia možno zvážiť po požití potenciálne toxickej vysokej dávky a dekontamináciu žalúdka (napr. vyvolanie vracania, výplach žalúdka) po požití vysokej dávky potenciálne ohrozujúcej život.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny octovej a príbuzné látky, ATC kód: M01AB05

Mechanizmus účinku

ALMIRAL 50 mg obsahuje sodnú soľ diklofenaku, nesteroidovú zlúčeninu s výraznými antireumatickými, antiflogistickými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Experimentálne dokázaná inhibícia biosyntézy prostaglandínov sa považuje za základnú zložku jeho mechanizmu účinku. Prostaglandíny zohrávajú dôležitú úlohu pri patogenéze zápalu, bolesti a horúčky.

Sodná soľ diklofenaku *in vitro* nepotláča biosyntézu proteoglykánov v chrupavke v koncentráciách, ktoré sa dosahujú v ľudskom organizme.

Farmakodynamické účinky

Pri reumatických ochoreniach vyvolávajú protizápalové a analgetické vlastnosti diklofenaku klinickú odpoveď, pre ktorú je charakteristické výrazné zmiernenie príznakov a prejavov, ako je bolesť v kľude a bolesť pri pohybe, ranná stuhnutosť a opuch kĺbov, ako aj zlepšenie funkcie.

Pri poúrazových a pooperačných zápalových stavoch ALMIRAL 50 mg rýchlo zmierňuje bolesť v kľude aj bolesť pri pohybe a znižuje zápalový opuch a edém rany.

V klinických skúšaní sa tiež zistilo, že ALMIRAL 50 mg má výrazný analgetický účinok pri stredne silnej a silnej bolesti iného ako reumatického pôvodu.

Z klinických štúdií sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s použitím diklofenaku v liečbe juvenilnej reumatoidnej artritídy/juvenilnej idiopatickej artritídy u pediatrických pacientov. U detí s juvenilnou reumatoidnou artritídou/juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 3-15 rokov sa účinnosť a bezpečnosť použitia diklofenaku v dennej dávke 2-3 mg/kg telesnej hmotnosti porovnávala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojtzdňovej paralelnej štúdii oproti kyseline acetylsalicylovej (denná dávka 50-100 mg/kg telesnej hmotnosti) a placebo, s 15 pacientmi v každej skupine. V celkovom vyhodnotení sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie ($p < 0,05$) u 11 z 15 pacientov

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

liečených diklofenakom, u 6 z 12 pacientov liečených kyselinou acetylsalicylovou a u 4 z 15 pacientov užívajúcich placebo. Počet citlivých kĺbov sa pri liečbe diklofenakom a kyselinou acetylsalicylovou znížil, zatiaľ čo pri placebe došlo k jeho zvýšeniu. V ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, šesťtýždňovej paralelnej štúdiu u detí s juvenilnou reumatoidnou artritídou/juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4-15 rokov bola účinnosť diklofenaku (denná dávka 2-3 mg/kg telesnej hmotnosti, n=22) porovnateľná s indometacínom (denná dávka 2-3 mg/kg telesnej hmotnosti, n=23).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Diklofenak sa úplne absorbuje z gastrorezistentných tabliet po ich prechode cez žalúdok. Hoci je absorpcia rýchla, gastrorezistentná obalová vrstva tabliet môže oddialiť jej nástup.

Priemerné maximálne koncentrácie v plazme 1,5 µg/ml (5 µmol/l) sa dosiahnu v priemere 2 hodiny po požití jednej 50 mg tablety. Absorbované množstvo je lineárne úmerné veľkosti dávky.

Prechod tablety cez žalúdok je pomalší, keď sa tableta užije pri alebo po jedle, ako keď sa užije pred jedlom, množstvo absorbovaného diklofenaku však zostáva rovnaké.

Pretože asi polovica diklofenaku sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou, plocha pod krivkou koncentrácie (AUC) po perorálnom alebo rektálnom podaní je asi polovičná ako po ekvivalentnej parenterálnej dávke.

Farmakokinetika sa nemení po opakovanom podávaní. K akumulácii liečiva nedochádza, ak sa dodržia odporúčané intervaly medzi dávkami.

Plazmatické koncentrácie, ktoré sa dosahujú u detí po podaní ekvivalentných dávok (mg/kg telesnej hmotnosti), sú podobné ako u dospelých.

Distribúcia

99,7 % diklofenaku sa viaže na sérové bielkoviny, hlavne na albumín (99,4 %). Vypočítaný zdanlivý distribučný objem je 0,12 až 0,17 l/kg.

Diklofenak preniká do synoviálnej tekutiny, kde sa maximálne koncentrácie namerajú 2 až 4 hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme. Zdanlivý polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3 až 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych hladín v plazme sú koncentrácie liečiva už vyššie v synoviálnej tekutine ako v plazme a zostávajú vyššie až 12 hodín.

Nízke hladiny diklofenaku (100 ng/ml) sa zaznamenali v materskom mlieku jednej dojčiacej matky. Odhadovaná dávka užitá dojčiacim deťom predstavuje dávku 0,03 mg/kg/deň.

Biotransformácia

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne ako glukuronidácia neporušenej molekuly, ale hlavne ako jednorazová a viacnásobná hydroxylácia a metoxylácia, čím vzniká niekoľko fenolických metabolitov (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak), z ktorých sa väčšina premierna na glukuronidové konjugáty. Dva z týchto fenolických metabolitov sú biologicky aktívne, ale v oveľa menšej miere ako diklofenak.

Eliminácia

Celkový systémový klírens diklofenaku z plazmy je 263 ± 56 ml/min (priemerná hodnota \pm SD). Konečný polčas v plazme je 1 až 2 hodiny. Štyri metabolity, vrátane dvoch aktívnych, majú tiež kratšie plazmatické polčasy, a to 1 až 3 hodiny. Jeden metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxydiklofenak, má oveľa dlhší plazmatický polčas. Tento metabolit je však prakticky neaktívny.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

Približne 60 % podanej dávky sa vylúči močom ako glukuronidový konjugát intaktnej molekuly a ako metabolity, z ktorých väčšina sa tiež premieňa na glukuronidové konjugáty. Menej ako 1 % sa vylúči ako nezmenená látka. Zvyšok dávky sa vylúči ako metabolity cez žlč do stolice.

Linearita/nelinearita

Množstvo absorbovaného liečiva je lineárne úmerne podanej dávke.

Charakteristika u osobitných skupín pacientov

Nepozorovali sa významné rozdiely v absorpcii, metabolizme a vylučovaní závislé od veku.

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek nemožno usudzovať z kinetiky po jednorazovom podaní pri obvyklej dávkovacej schéme na akumuláciu nezmeneného liečiva. Pri klírense kreatinínu nižšom ako 10 ml/min sú vypočítané rovnovážne hladiny hydroxymetabolitov v plazme asi 4-krát vyššie ako u zdravých jedincov. Metabolity sa však napokon vylúčia cez žlč.

U pacientov s chronickou hepatitídou alebo kompenzovanou cirhózou pečene sú kinetika a metabolizmus diklofenaku rovnaké ako u pacientov bez ochorenia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané zo štúdií akútnej a chronickej toxicity, ako aj zo štúdií genotoxicity, mutagenity a karcinogenity diklofenaku nepreukázali pri predpokladaných terapeutických dávkach osobitné riziko pre ľudí. Na základe obvyklých predklinických štúdií u zvierat neboli zistené dôkazy o teratogénnom potenciále u myši, potkanov alebo králikov.

Diklofenak nemal vplyv na fertilitu potkanov. S výnimkou minimálnych fetálnych účinkov pri dávkach toxických pre matku neovplyvnil diklofenak prenatálny, perinatálny a postnatálny vývoj ich potomstva.

Podávanie NSAID (vrátane diklofenaku) brzdilo u králikov ovuláciu, u potkanov implantáciu a placentáciu a viedlo k predčasnému uzatvoreniu *ductus arteriosus* u tehotných potkaních samíc. Dávky toxické pre matku boli u potkanov spájané s dystóciou, predĺženou gestáciou, zníženým prežívaním plodu a retardáciou vnútro maternicového rastu. Mierne účinky diklofenaku na reprodukčné parametre, pôrod a konstrikciu *ductus arteriosus in utero* sú následkom farmakologických účinkov tejto triedy inhibítorov syntézy prostaglandínov (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokrystalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ karmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý
metakrylátový kopolymér
propylénglykol
mastenec
simetikón

Zloženie obalovacej sústavy Opadry Orange OY-3538

hypromelóza
makrogol 8000

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/04785-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2018/03239-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05207-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05159-Z1B

mastenec

oranžová žlt' (E110)

tartrazín (E102)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/Al), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20 tabliet

Liekovka z plastickej hmoty s potrebným označením, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 100, 250, 500, 1000 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0070/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022