

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AKIS Plus 25 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

AKIS Plus 50 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

AKIS Plus 75 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo je sodná soľ diklofenaku. Každá 1 ml injekčná striekačka obsahuje:

25 mg sodnej soli diklofenaku

50 mg sodnej soli diklofenaku

75 mg sodnej soli diklofenaku

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry až slabo jantárový, priehľadný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

*Intramuskulárna a subkutánná injekcia:* AKIS Plus injekčný roztok je účinný proti akútnym formám bolesti vrátane renálnej koliky, exacerbácií osteo- a reumatoidnej artritídy, akútnej bolesti chrbtice, akútnej dne, akútnej traume a fraktúram a pooperačnej bolesti (pozri časť 4.3 a 4.4).

*Intravenózna bolusová injekcia:* na liečbu alebo prevenciu pooperačnej bolesti v zdravotníckych zariadeniach (pozri časť 4.3 a 4.4).

AKIS Plus je indikovaný dospelým. Použitie u detí a dospelých sa neodporúča.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

AKIS Plus injekčný roztok sa môže podávať intramuskulárne, subkutánne alebo ako intravenózna bolusová injekcia. AKIS Plus je iba pre krátkodobú liečbu a nemá sa podávať dlhšie ako dva dni.

Na bolesti miernej a strednej intenzity môže byť postačujúca nižšia dávka. Dávka 75 mg môže byť nevyhnutná pri silnej bolesti, ako je renálna kolika. Výnimočne a v závažných prípadoch sa môže po 6 hodinách podať druhá dávka 75 mg. Počas 24 hodín nesmie byť prekročená dávka 150 mg.

Ak sa vyžaduje viac ako jedna injekcia AKISU Plus za deň, (až do maximálnej dennej dávky 150 mg), odporúča sa pri následných injekciách zmeniť miesto aplikácie injekcií. Ak je to nutné, môže sa

použiť jedna injekcia AKISU Plus s inými liekovými formami diklofenaku až do maximálnej dennej dávky 150 mg.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku závažných nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Ak NSAID sú považované za nevyhnutné, má sa použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej možnej doby. Počas liečby NSAID treba pacienta pravidelne monitorovať kvôli gastrointestinálnemu krvácaniu. Odporúčaná maximálna denná dávka AKISU Plus injekčného roztoku je 150 mg.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín (HP $\beta$ CD), pomocná látka v AKISE Plus injekčný roztok, sa vylučuje najmä glomerulárnou filtráciou. Preto sa pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu pod 30 ml/min) nemajú liečiť AKISOM Plus injekčný roztok (pozri časť 4.4 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má použiť najnižšia účinná dávka.

#### *Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zlyhávaním srdca*

AKIS Plus injekčný roztok je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.3). Odporúča sa opatrnosť pri podávaní AKISU Plus injekčný roztok pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene ako aj pacientom s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca v anamnéze (pozri časť 4.4). Aj pacienti so signifikantnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, *diabetes mellitus*, fajčenie) majú byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť AKISU Plus injekčný roztok u detí vo veku 0 – 18 rokov sa nestanovila.

### **Spôsob podávania**

AKIS Plus injekčný roztok môže podávať iba zdravotnícky pracovník. Môže sa podávať intramuskulárne alebo subkutánne do čistého zdravého tkaniva alebo ako intravenózna bolusová injekcia.

Na prípravu známej dávky sa musí použiť jedna injekčná liekovka, nie dve, t.j. napr. jedna 75 mg injekcia, nie jedna 25 mg a jedna 50 mg injekcia alebo jedna 50 mg injekcia, nie dve 25 mg injekcie.

#### *Intramuskulárne*

Pri intramuskulárnej injekcii sa musia dodržať nasledovné pokyny, aby nedošlo k poškodeniu nervu alebo iného tkaniva v mieste vpichu. Musí sa podať hlboká intragluteálna injekcia do horného vonkajšieho kvadrantu sedacieho svalu. Ak sú potrebné dve injekcie za deň, odporúča sa, aby sa druhá injekcia podala do inej časti glutea. Liek sa má injikovať pomaly, aby sa minimalizovalo lokálne poškodenie tkaniva.

#### *Subkutánne*

Injekcia sa musí podať do podkožného tkaniva, prednostne do hornej časti sedacieho svalu alebo do hornej časti stehna. Ak sú potrebné dve injekcie za deň, odporúča sa meniť miesto podania injekcie medzi sedacím svalom a stehnom. Ihla sa musí plne zaviesť do hrúbky kožnej riasy, ktorá sa vytvorí medzi palcom a ukazovákom. Je potrebné dbať na to, aby sa nevniklo do cievy. Liek sa má injikovať pomaly a stálou rýchlosťou. Počas podávania injekcie pridržujte kožnú riasu medzi prstami.

#### *Intravenózne použitie*

AKIS Plus injekčný roztok sa môže podávať ako intravenózna bolusová injekcia. Odporúčané sú 2 alternatívne režimy:

- Na *liečbu* stredne silnej až silnej pooperačnej bolesti sa má podať 75 mg injekcia intravenózne. Ak je to potrebné, liečba sa môže opakovať po 4 až 6 hodinách, pričom sa nesmie prekročiť dávka 150 mg počas 24 hodín.
- Na *prevenciu* pooperačnej bolesti sa po chirurgickom zákroku podáva nasycovacia dávka 25 mg až 50 mg ako 5 až 60 sekundový intravenózný bolus, nasledovaná ďalšou injekciou až do maximálnej dennej dávky 150 mg. Ak je to potrebné, liečba sa môže opakovať po 4 až 6 hodinách, pričom sa nesmie prekročiť dávka 150 mg počas 24 hodín.

AKIS Plus sa nesmie podávať ako intravenózna (i.v.) infúzia.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Aktívny gastrický alebo intestinálny vred, krvácanie alebo perforácia.
- Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácia v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- Aktívny alebo rekurentný peptický vred/hemorágia v anamnéze (dve alebo viac epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Závažné zlyhanie pečene, obličiek alebo srdca (pozri časť 4.4).
- Tak ako iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), aj diklofenak je kontraindikovaný pacientom, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID vyvolávajú astmatické záchvaty, žihľavku alebo akútnu rinitídu.
- Poruchy hemostázy alebo súbežná antikoagulačná liečba (len pre intramuskulárnu cestu podania).
- Preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

*Konkrétne pre i.v. podanie:*

- súbežné podávanie NSAID alebo antikoagulancií (vrátane nízkych dávok heparínu).
- anamnéza hemoragickej diatézy, anamnéza potvrdeného alebo suspektného cerebrovaskulárneho krvácania.
- operačné zákroky spojené so zvýšeným rizikom krvácania.
- astma v anamnéze.
- stredne závažná až závažná porucha funkcie obličiek (sérový kreatinín >160 µmol/l).
- hypovolémia alebo dehydratácia z akejkoľvek príčiny.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

*Všeobecne*

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu diklofenaku so systémovými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 v dôsledku absencie dôkazov poukazujúcich na synergické prínosy a potenciál aditívnych nežiaducich účinkov.

U starších pacientov je zo zdravotných dôvodov potrebná opatrnosť. Odporúča sa najmä, aby sa u chorobou oslabených starších pacientov alebo u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou použila najnižšia účinná dávka.

Tak ako u iných NSAID môže v zriedkavých prípadoch dôjsť aj k alergickým reakciám vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií na diklofenak bez predchádzajúcej expozície lieku. Reakcie z precitlivosti 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.

Podobne ako iné NSAID, môže diklofenak vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti maskovať prejavy a symptómy infekcie.

Je potrebné prísne dodržiavať pokyny pri podávaní vnútro svalovej injekcie, aby sa predišlo nežiaducim udalostiam na mieste vpichu, ktoré môžu viesť k svalovej slabosti, svalovej paralýze, hypestézii, *embolii cutis medicamentosa* (Nicolauov syndróm) a nekróze v mieste vpichu.

#### Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené po intramuskulárnom podaní diklofenaku vrátane nekrózy v mieste vpichu a embolia cutis medicamentosa, známej aj ako Nicolauov syndróm (najmä po neúmyselnom subkutánnom podaní). Počas intramuskulárneho podania diklofenaku sa má dodržať vhodný výber ihly a injekčná technika (pozri časť [4.2 a/alebo 6.6 podľa potreby]).

#### Gastrointestinálne účinky

Pri všetkých NSAID, vrátane diklofenaku, bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia, ktoré môžu byť fatálne a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod. Vo všeobecnosti majú závažnejšie následky u starších pacientov. Ak sa gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia vyskytnú u pacientov užívajúcich diklofenak, liek treba vysadiť.

Tak ako pri všetkých NSAID aj pri diklofenaku je nevyhnutný starostlivý lekársky dohľad a osobitná opatrnosť pri predpisovaní diklofenaku pacientom s príznakmi, ktoré svedčia pre gastrointestinálne (GI) poruchy, alebo s podozrením na žalúdočnú alebo intestinálnu ulceráciu, krvácanie alebo perforáciu v anamnéze (pozri časť 4.8). Riziko GI krvácania je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID u pacientov s anamnézou vredovej choroby, najmä ak je komplikovaná hemorágiou alebo perforáciou. U starších pacientov je zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácie, ktoré môžu byť fatálne. Na zníženie rizika GI toxicity u pacientov s ulceráciou v anamnéze, najmä ak je komplikovaná hemorágiou alebo perforáciou a u starších pacientov, sa má liečba začať a udržiavať na najnižšej účinnej dávke.

U týchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu liekmi s obsahom nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (ASA)/aspirínu alebo iných liekov, ktoré zvyšujú gastrointestinálne riziko, je potrebné zvážiť kombinovanú liečbu protektívnymi látkami (napr. inhibítormi protónovej pumpy alebo mizoprostolom).

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (hlavne GI krvácanie). Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácií alebo krvácania, ako sú systémové kortikosteroidy, antikoagulanciá, antiagreganciá alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.5). Starostlivý lekársky dohľad a opatrnosť je potrebná u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (pozri časť 4.8).

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.

#### Účinky na pečeň

Starostlivý lekársky dohľad sa vyžaduje pri predpisovaní diklofenaku pacientom s poruchou funkcie pečene, pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia. Tak ako pri iných NSAID vrátane diklofenaku, môže dôjsť k zvýšeniu hodnôt jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov. Počas dlhodobej liečby diklofenakom je pravidelné monitorovanie pečeňových funkcií indikované ako preventívne opatrenie. Ak pretrvávajú hodnoty pečeňových testov mimo normy alebo sa zhoršujú, ak sa klinické prejavy alebo symptómy zhodnú s ochorením pečene rozvinú, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napr. eozinofília, exantém), diklofenak treba vysadiť. Pri použití diklofenaku môže dôjsť k hepatitíde bez prodromálnych príznakov.

Opatrnosť je potrebná pri použití diklofenaku u pacientov s hepatálnou porfýriou, pretože môže spustiť záchvat.

#### *Účinky na obličky*

Keďže v súvislosti s liečbou NSAID, vrátane diklofenaku, bol hlásený edém a retencia tekutín, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so zhoršenou funkciou srdca alebo obličiek, s anamnézou hypertenzie, u starších pacientov, u pacientov súbežne liečených diuretikami alebo liekmi, ktoré môžu významne zhoršiť funkciu obličiek a u pacientov s významnou extracelulárnou hypovolémiou z akejkoľvek príčiny, napr. pred alebo po veľkom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.3). Monitorovanie funkcie obličiek sa v týchto prípadoch odporúča ako preventívne opatrenie pri užívaní diklofenaku v takýchto prípadoch.

Po ukončení liečby zvyčajne nasleduje zotavenie na stav pred liečbou.

Pomocná látka HPβCD sa prednostne eliminuje obličkami glomerulárnou filtráciou. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu pod 30 ml/min) preto nemajú byť liečení AKISOM Plus injekčný roztok. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má použiť najnižšia účinná dávka.

#### *Kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a generalizovanej bulóznej fixnej liekovej erupcie, boli hlásené veľmi zriedkavo v súvislosti s používaním diklofenaku (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najväčšie riziko týchto reakcií pre pacientov je na začiatku liečby, pričom reakcia sa vo väčšine prípadov objaví v prvom mesiaci liečby. Liečba liekom AKIS Plus sa má pri prvom výskyte kožnej vyrážky, lézií na slizniciach alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti ukončiť.

#### *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

Vhodné monitorovanie a usmernenie sa vyžaduje u pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Údaje z klinických skúšaní a epidemiologické údaje naznačujú, že používanie diklofenaku (najmä vo vysokých dávkach 150 mg/deň a v dlhodobej liečbe) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda).

Pacienti so významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, *diabetes mellitus*, fajčenie) majú byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení.

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.

#### *Hematologické účinky*

Počas dlhodobej liečby diklofenakom sa tak ako pri iných NSAID odporúča monitorovanie krvného obrazu.

Tak ako iné NSAID, aj diklofenak môže dočasne inhibovať agregáciu doštičiek. Pacienti s poruchami hemostázy sa musia starostlivo monitorovať.

Anémia sa môže vyskytnúť ako výsledok retencie vody v tele alebo účinkov na erytropoézu.

Preto je vhodné monitorovať hladiny hemoglobínu a hematokritu, ak sú zistené príznaky anémie.

K hyperkalémií môže dôjsť u diabetických pacientov alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú draslík šetriace lieky (pozri časť 4.5).

#### *Pacienti s astmou*

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, edémom nosovej sliznice (napr. nosové polypy), chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo chronickými infekciami respiračného traktu (najmä ak sú pridružené k symptómom podobným alergickej nádche) sú reakcie na NSAID, ako je exacerbácia astmy (tzv. intolerancia na analgetiká/analgetická astma), Quinckeho edém alebo žihľavka, častejšie ako u iných pacientov. Preto sa u týchto pacientov odporúča osobitná opatrnosť (pohotovostná pripravenosť). To platí aj pre pacientov, ktorí sú alergickí na iné látky, napr. s kožnými reakciami, svrbením alebo žihľavkou.

#### *SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*

U pacientov so systémovým *lupus erythematosus* (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptickéj meningitídy (pozri časť 4.8).

#### *Podávanie*

Pri podávaní injekcie je potrebné dodržať prísne pravidlá asepsy a antisepsy.

#### *Trvanie liečby*

AKIS Plus sa nesmie podávať dlhšie ako 2 dni. Po 2 dňoch sa má preskúmať potreba alternatívneho NSAID a ak je dlhodobá liečba NSAID potrebná, pacienti sa musia monitorovať na prejavy renálnej a hepatálnej dysfunkcie a krvný obraz mimo normy. To je obzvlášť dôležité u starších pacientov.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nasledovné interakcie zahŕňajú tie, ktoré boli pozorované pri gastrorezistentných tabletách s obsahom diklofenaku a/alebo pri iných liekových formách diklofenaku.

*Lítium:* Bolo zaznamenané, že NSAID zvyšujú hladiny lítia znížením renálneho vylučovania lítia. Ak sa táto kombinácia považuje za nevyhnutnú, na začiatku, úprave a ukončení liečby diklofenakom sa majú starostlivo monitorovať plazmatické koncentrácie lítia.

*Digoxín:* Pri súbežnom užívaní môže diklofenak zvýšiť plazmatické koncentrácie digoxínu. Odporúča sa monitorovať sérové hladiny digoxínu.

*Diuretiká, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu-II:* NSAID môžu znižovať antihypertenzívny účinok diuretik a iných antihypertenzív (napr. betablokátorov, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)). U niektorých pacientov s oslabenou funkciou obličiek (napríklad u dehydrovaných pacientov alebo starších pacientov s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie inhibítora ACE alebo antagonistov angiotenzínu-II a liečiv, ktoré blokujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto je potrebné túto kombináciu používať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, potom v pravidelných intervaloch (pozri tiež časť 4.4). Súbežná liečba s draslík šetriacimi liekmi môže byť spojená so zvýšením sérových hladín draslíka, ktoré sa preto majú často monitorovať (pozri časť 4.4).

*Iné NSAID, kortikosteroidy a kyselina acetylsalicylová:* Súbežné podávanie diklofenaku a iných systémových NSAID, kortikosteroidov alebo kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4), a preto sa neodporúča.

*Antikoagulanciá a heparín (podávané starším pacientom alebo pacientom v liečebných dávkach):* Odporúča sa opatrnosť, pretože súbežné podávanie s NSAID môže zvýšiť riziko krvácania inhibíciou funkcie krvných doštičiek a poškodením gastroduodenálnej sliznice (pozri časť 4.4). NSAID môžu zvyšovať účinky antikoagulancií, ako je warfarín a heparín. Heparín sa neodporúča podávať starším pacientom alebo pacientom v liečebných dávkach. Ak sa súbežnému podávaniu nedá zabrániť, odporúča sa starostlivo monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio* – INR). Hoci klinické vyšetrenia nenaznačujú, že diklofenak ovplyvňuje aktivitu antikoagulancií, boli hlásené prípady zvýšeného rizika krvácania, u pacientov užívajúcich antikoagulanciá súbežne s diklofenakom. Preto sa odporúča starostlivé monitorovanie týchto pacientov.

*Trombolytiká a antiagreganciá:* Odporúča sa opatrnosť, pretože súbežné podávanie s NSAID môže zvýšiť riziko krvácania v dôsledku inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice.

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

*Antidiabetiká:* Klinické skúšania preukázali, že sa diklofenak môže podávať spolu s perorálnymi antidiabetikami bez toho, aby ovplyvnil ich klinický účinok. Ojedinele však boli hlásené hypoglykemické a hyperglykemické účinky vyžadujúce zmeny v dávkovaní antidiabetík v priebehu liečby diklofenakom. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi ako preventívne opatrenie počas súbežnej liečby.

*Metotrexát:* Diklofenak môže inhibovať tubulárny renálny klírens metotrexátu a zvyšovať hladiny metotrexátu. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní NSAID vrátane diklofenaku menej ako 24 hodín pred alebo po liečbe metotrexátom, pretože koncentrácie metotrexátu v krvi môžu stúpať a toxicita tohto liečiva sa môže zvýšiť. V priebehu prvých niekoľkých týždňov tejto kombinácie sa odporúča týždenné monitorovanie krvného obrazu. Monitorovanie má byť častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u starších pacientov.

*Pemetrexed u pacientov s normálnou funkciou obličiek,  $CL_{Cr} > 80$  ml/min:* Zvýšené riziko toxicity pemetrexedu spôsobené poklesom klírensu pemetrexedu. Odporúča sa biologické monitorovanie funkcie obličiek.

*Inhibítory kalcineurínu (napr. cyklosporín, takrolimus):* NSAID môžu zvýšiť nefrotoxicitu inhibítorov kalcineurínu sprostredkovanú účinkami renálnych prostaglandínov. Počas kombinovanej liečby sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek, najmä u starších pacientov.

*Deferasirox:* Súbežné podávanie NSAID a deferasiroxu môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej toxicity. Pri kombinácii týchto liekov je potrebné starostlivé klinické monitorovanie.

*Chinolónové antibiotiká:* Ojedinele boli hlásené prípady krčov, ktoré môžu byť v dôsledku súbežného podávania chinolónov a NSAID.

*Fenytoín:* Pri použití fenytoínu spolu s diklofenakom sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií fenytoínu kvôli očakávanému zvýšeniu expozície fenytoínu.

*Kolestipol a kolestyramín:* Tieto liečivá môžu vyvolať oneskorenie alebo zníženie absorpcie diklofenaku. Z tohto dôvodu sa odporúča podávať diklofenak najmenej jednu hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po podaní kolestipolu/kolestyramínu.

*Silné inhibítory CYP2C9:* Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom predpisovaní diklofenaku so silnými inhibítormi CYP2C9 (ako je sulfínpyrazón a vorikonazol), čo môže viesť k významnému zvýšeniu maximálnej plazmatickej koncentrácie a expozície diklofenaku v dôsledku inhibície metabolizmu diklofenaku.

*Mifepristón:* NSAID sa nemajú používať 8 – 12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znížiť účinok mifepristónu.

*Takrolimus:* Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, ak sa NSAID podávajú spolu s takrolimom. Môže to byť sprostredkované renálnymi antiprostaglandínovými účinkami NSAID a inhibítora kalcineurínu.

*Zidovudín:* Zvýšené riziko hematologickej toxicity, ak sa NSAID podávajú spolu so zidovudínom. Existuje dôkaz o zvýšenom riziku hemartróz a hematómov u HIV(+) hemofilikov liečených súbežne zidovudínom a ibuprofénom.

Napriek tomu, že sa AKIS Plus výrazne viaže na bielkoviny, neinterferuje s proteínovými väzbami salicylátov, tolbutamidu a prednizolónu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať tehotenstvo a/alebo embryofetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %.

Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. Preukázalo sa, že u zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov viedlo k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát a embryofetálnej letalite.

Okrem toho u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov, sa hlásila zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych. Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie diklofenaku spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek. 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.

Preto sa počas prvého a druhého trimestra tehotenstva AKIS Plus nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak diklofenak užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

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 liekom AKIS Plus sa má ukončiť.

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

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

matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je AKIS Plus kontraindikovaný počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri časti 4.3 a 5.3).

### Dojčenie

Tak ako iné NSAID aj diklofenak prechádza do materského mlieka v malých množstvách. Preto sa AKIS Plus nesmie podávať počas dojčenia, aby sa zabránilo vzniku nežiaducich účinkov u dieťaťa.

### Fertilita

Tak ako v prípade iných NSAID, môže používanie diklofenaku poškodiť fertilitu žien, preto sa neodporúča ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo sa u nich vyšetruje neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie liečby liekom AKIS Plus.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, u ktorých sa počas liečby diklofenakom vyskytnú poruchy videnia, závrat, vertigo, somnolencia alebo iné poruchy centrálného nervového systému, nemajú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Klinické skúšania

Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v klinických skúšaniach s liekom AKIS Plus sú účinky gastrointestinálneho charakteru alebo reakcie v mieste vpichu, ktoré sú obvykle mierne a prechodné.

Údaje z klinických skúšaní naznačujú, že používanie injekčného roztoku diklofenaku je spojené s reakciami v mieste vpichu, ako sú bolesť a hematómy, frekvencia nežiaducich udalostí v mieste vpichu bola signifikantne nižšia pri dávke 25 a 50 mg ako pri dávke 75 mg. Po intravenózne bolusovej injekcii v dávke 75 mg pri rýchlosti podania injekcie 5 až 30 sekúnd bol hlásený pocit diskomfortu v oblasti okolo miesta vpichu injekcie. Po podávaní diklofenaku boli tiež hlásené nasledovné nežiaduce účinky: nevoľnosť, vracanie, hnačka a zápcha.

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Známe nežiaduce reakcie s liekom AKIS Plus po intramuskulárnom a subkutánnom podávaní boli reakcie v mieste podania injekcie, často spôsobené samotným procesom podávania, vrátane bolesti v mieste podania injekcie, erytém a vyrážka. V niektorých prípadoch boli po liečbe hlásené hypersenzitívne reakcie spojené s celkovými príznakmi.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa klasifikácie triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie pozorovaní v súlade s nasledujúcou konvenciou: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Orgánový systém</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia na liek</b>
Infekcie a nákazy	Neznáme	Nekróza v mieste podania injekcie
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Hypersenzitívne reakcie
Poruchy nervového systému	Menej časté	Závrat Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté  Neznáme	Nauzea Hnačka Vracanie Zápcha Gastritída Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté Neznáme	Pruritus Fixná lieková erupcia Generalizovaná bulózná fixná lieková erupcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Nepríjemný pocit v končatinách
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Neznáme	Reakcie v mieste vpichu Embolia cutis medicamentosa (Nicolauov syndróm)

Na opísanie určitej reakcie sa uvádza najvhodnejší termín podľa MedDRA. Synonymá alebo súvisiace stavy nie sú uvedené, ale mali by sa tiež brať do úvahy.

#### Skupinový účinok

Nežiaduce účinky (Tabuľka 1) sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie sa vyskytujúce ako prvé podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce účinky zahŕňajú účinky zaznamenané buď pri krátkodobom alebo dlhodobom používaní.

#### Tabuľka 1

Poruchy krvi a lymfatického systému
-------------------------------------

Veľmi zriedkavé	Trombocytopénia, leukopénia, anémia (vrátane hemolytickej a aplastickej anémie), agranulocytóza.
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Hypersenzitivita, anafylaktické a anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku).
Veľmi zriedkavé	Angioneurotický edém (vrátane opuchu tváre).
Psychické poruchy	
Veľmi zriedkavé	Dezorientácia, depresia, insomnie, nočné mory, podráždenosť, psychotické poruchy.
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, závraty.
Zriedkavé	Somnolencia.
Veľmi zriedkavé	Parestézia, porucha pamäti, kŕče, úzkosť, tras, aseptická meningitída, poruchy chuti, cievna mozgová príhoda.
Poruchy oka	
Veľmi zriedkavé	Porucha videnia, rozmazané videnie, diplopia.
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo.
Veľmi zriedkavé	Tinitus, porucha sluchu.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé	Palpitácie, bolesť na hrudníku, zlyhanie srdca, infarkt myokardu.
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, bolesti brucha, flatulencia, anorexia.
Zriedkavé	Gastritída, gastrointestinálna hemoragia, hemateméza, hemoragická hnačka, meléna, gastrointestinálny vred (s krvácaním alebo bez krvácania alebo perforácie).
Veľmi zriedkavé	Kolitída (vrátane hemoragickej kolitídy a exacerbácie ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby), zápcha, stomatitída (vrátane ulceróznej stomatitídy), glositída, ezofágová porucha, membránové črevné striktúry, pankreatitída.
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšenie transamináz.
Zriedkavé	Hepatitída, žltáčka, poruchy pečene.
Veľmi zriedkavé	Fulminantná hepatitída, nekróza pečene, zlyhanie pečene.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka.
Zriedkavé	Urtikária.
Veľmi zriedkavé	Bulózne vyrážky, ekzém, erytém, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), exfoliatívna dermatitída, vypadávanie vlasov, fotosenzitívna reakcia, purpura, alergická

	purpura, pruritus.
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi zriedkavé	Akútne renálne zlyhanie, hematúria, proteinúria, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, renálna papilárna nekróza.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Reakcie v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu, indurácia v mieste vpichu.
Zriedkavé	Edém. Nekróza v mieste vpichu.
Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Absces v mieste vpichu.

Klinické skúšania a epidemiologické údaje stále poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgovocievnu príhodu) spojených s použitím diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

#### 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**.

## 4.9 Predávkovanie

### *Príznaky*

Neexistuje typický klinický obraz následkom v dôsledku predávkovania diklofenakom. Predávkovanie môže vyvolať symptómy ako je vracanie, gastrointestinálna hemorágia, hnačka, závraty, tinitus alebo kŕče. V prípade signifikantnej otravy môže dôjsť k akútne zlyhaniu obličiek a poškodeniu pečene.

### *Terapeutické opatrenia*

Liečba akútnej otravy NSAID vrátane diklofenaku zahŕňa v zásade podporné opatrenia a symptomatickú liečbu. Podporné opatrenia a symptomatická liečba by sa majú podať pri komplikáciách ako je hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálna porucha a útlm dýchania.

Osobitné opatrenia ako je forsírovaná diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nemajú význam pri eliminácii NSAID vrátane diklofenaku vzhľadom na ich silnú väzbu na proteíny a extenzívny metabolizmus.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká (NSAID), ATC kód: M01AB05.

V rámci klasifikácie terapeutických podskupín: muskuloskeletárny systém/antiflogistiká a antireumatiká/nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká/deriváty kyseliny octovej a príbuzné liečivá.

#### *Mechanizmus účinku:*

AKIS Plus injekčný roztok je nesteroidový liek s výraznými analgetickými/protizápalovými účinkami. Je to inhibitor syntézy prostaglandínov (cyklooxygenázy). Sodná soľ diklofenaku *in vitro* nepotláča biosyntézu proteoglykánov v chrupavke pri koncentráciách zodpovedajúcich koncentráciám dosiahnutých u ľudí. Keď sa diklofenak sodný používa súčasne s opioidmi pri liečbe pooperačnej bolesti, sodná soľ diklofenaku často znižuje potrebu opioidov.

**Klinická účinnosť:**

Analgetická účinnosť AKISU Plus 25, 50 a 75 mg injekčného roztoku bola hodnotená v dvoch pilotných štúdiách pri liečbe bolesti zubov. Do týchto štúdií boli zahrnutí pacienti so stredne silnou až silnou bolesťou po operácii zaklivených zubov

V jednej štúdií sa porovnával analgetický účinok subkutánne podaného AKISU Plus 25, 50 a 75 mg/ml s placebom. AKIS Plus vo všetkých silách vyvolal štatisticky významne vyššiu úľavu od bolesti (meranú pomocou vizuálnej analógovej škály bolesti, VAS) v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ). AKIS Plus tiež vyvolal štatisticky významne vyššiu analgéziu v porovnaní s placebom pri meraní sekundárnej účinnosti, teda doby do nástupu analgézie, použitie záchranej liečby v priebehu 8 hodín po podaní lieku a podiel pacientov s 30 % znížením intenzity bolesti 1,5 hodiny po podaní lieku ( $p < 0,001$  pri všetkých porovnaníach s placebom; nebol zistený žiadny štatistický rozdiel v porovnaní medzi liekmi).

V druhej štúdií liečby bolesti zubov sa porovnával analgetický účinok subkutánne podaného AKISU Plus 75 mg/ml s intramuskulárne podaným Voltarolom 75 mg/3 ml. V každom časovom bode počas 8 hodín po podaní lieku nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi oboma liekmi. 1,5 hodiny po podaní lieku (primárny koncový ukazovateľ štúdie) ležal 95 % IS (interval spoľahlivosti) nad preddefinovanou hranicou non-inferiority (-15 mm). Týmto sa preukázalo, že AKIS Plus je terapeuticky ekvivalentný Voltarolu. Priemerné rozdiely medzi liečbami vo všetkých časových bodoch v priebehu 8 hodín po podaní a ich 95 % IS sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Časový bod vyhodnotenia	Rozdiel medzi priermi (95 % IS)	p-hodnota
15 minút	0,7 (-4,02; 5,41)	0,7708
30 minút	1,6 (-4,26; 7,55)	0,5826
45 minút	1,3 (-4,93; 7,48)	0,6857
1 hodina	-2,1 (-8,63; 4,44)	0,5272
1,5 hodiny	-1,8 (-8,26; 4,61)	0,5764
2 hodiny	-2,9 (-8,81; 3,11)	0,3457
3 hodiny	-3,7 (-10,12; 2,72)	0,2559
4 hodiny	-5,6 (-12,48; 1,21)	0,1061
5 hodín	-5,7 (-12,84; 1,50)	0,1205
6 hodín	-5,5 (-13,73; 2,70)	0,1864
7 hodín	-6,7 (-15,47; 1,98)	0,1284
8 hodín	-5,4 (-14,08; 3,25)	0,2183

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti****Absorpcia***Intramuskulárna injekcia*

Po podaní AKISU Plus 75 mg/ml injekčný roztok intramuskulárne dochádza k rýchlej absorpcii a priemerná maximálna plazmatická koncentrácia  $2,603 \pm 0,959 \mu\text{g/ml}$  ( $2,5 \mu\text{g/ml}$  zodpovedá približne  $8 \mu\text{mol/l}$ ) sa dosiahne po 34 minútach po podaní. Plocha pod krivkou koncentrácie  $\text{AUC}_{0-t}$  je  $250,07 \pm 46,89 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ . V porovnávacích klinických skúšaní sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia pre intramuskulárny Voltarol (75 mg/3 ml)  $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$  dosiahne po 27 minútach a  $\text{AUC}_{0-t}$  je  $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ . AUC po i.m. podaní je približne dvakrát väčšia ako po perorálnom alebo rektálnom podaní, pretože táto cesta podania obchádza "first-pass" metabolizmus.

*Subkutánna injekcia*

Po podaní AKISU Plus 75 mg/ml injekčný roztok subkutánne dochádza k rýchlej absorpcii a priemerné maximálne plazmatické koncentrácie  $2,138 \pm 0,646 \mu\text{g/ml}$  ( $2,5 \mu\text{g/ml}$  zodpovedá približne  $8 \mu\text{mol/l}$ ) sa dosiahnu po 40 minútach po podaní.  $\text{AUC}_{0-t}$  je  $261,94 \pm 53,29 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ .

V porovnávacích klinických skúšaníach je priemerná plazmatická maximálna koncentrácia pre intramuskulárny Voltarol  $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$  dosiahnutá po 27 minútach a  $\text{AUC}_{0-t}$  je  $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ . Subkutánna dávka 75 mg AKISU Plus bola bioekvivalentná intramuskulárne podanej dávke Voltarolu 75 mg/3 ml, ak išlo o AUC a  $C_{\text{max}}$ . AUC po subkutánnom podaní je približne dvakrát väčšia ako po perorálnom alebo rektálnom podaní, pretože táto cesta podania obchádza "first-pass" metabolizmus.

Pre diklofenak absorbovaný po subkutánnom podaní bola preukázaná linearita dávky, ak išlo o AUC a  $C_{\text{max}}$ . Zistilo sa, že  $C_{\text{max}}$  nie je priamo úmerná dávke a priemerné hodnoty  $C_{\text{max}}$  boli 1 090 ng/ml, 1 648,9 ng/ml a 1 851,1 ng/ml, ktoré boli dosiahnuté dávkami 25 mg, 50 mg a 75 mg injekčného roztoku AKIS Plus v uvedenom poradí.

#### *Intravenózna bolusová injekcia*

Po podaní AKISU Plus 75 mg/ml injekčný roztok ako intravenózný bolus nastáva ihneď absorpcia a priemerné maximálne plazmatické koncentrácie približne  $16,505 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$  sa dosiahnu po 3 minútach po podaní.

V porovnávacích klinických skúšaníach, v ktorých sa diklofenak meral v plazme až do 8 hodín po podaní dávky sa preukázalo, že AKIS Plus 75 mg/ml ako i.v. bolus bol ekvivalentný Voltarolu 75 mg/3 ml ampulky, ktorý sa podával ako 30 minútová i.v. infúzia (100 ml), čo sa týka systémovej expozície ( $\text{AUC}_{0-t}$ :  $5193,46 \pm 1285 \text{ ng/ml}\cdot\text{h}$  pre AKIS Plus a  $4\,584,13 \pm 1\,014,20 \text{ ng/ml}\cdot\text{h}$  pre Voltarol v uvedenom poradí), ale s výrazne vyššou rýchlosťou absorpcie ( $C_{\text{max}}$  pre infúziu Voltarolu 75 mg/3 ml bola  $6,117 \pm 1,051 \mu\text{g/ml}$ ). Aj maximálna plazmatická koncentrácia diklofenaku ( $C_{\text{max}}$ ) AKISU Plus po i.v. bolusovej injekcii bola porovnateľná ako v literatúre popísaná pri podobnom roztoku na injekciu s obsahom sodnej soli diklofenaku a hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu (Dyloject 75 mg/2 ml, Javelin Pharm. Ltd., Spojené kráľovstvo) podaný rovnakým spôsobom ( $C_{\text{max}}$ :  $15,147 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$ ). AUC diklofenaku po bolusovom intravenóznom podaní je približne dvakrát väčšia ako po perorálnom alebo rektálnom podaní, pretože táto cesta podania obchádza "first-pass" metabolizmus.

#### **Distribúcia**

Liečivo sa z 99,7 % viaže na bielkoviny, najmä na albumín (99,4 %). Diklofenak vstupuje do synoviálnej tekutiny, v ktorej sú maximálne koncentrácie namerané o 2 – 4 hodiny po dosiahnutí maximálnych hodnôt v plazme. Zdanlivý polčas eliminácie zo synoviálnej tekutiny je 3 – 6 hodín. Dve hodiny po dosiahnutí maximálnych hodnôt v plazme sú koncentrácie liečiva v synoviálnej tekutine už vyššie ako v plazme a zostávajú vyššie až 12 hodín.

#### **Biotransformácia**

Biotransformácia diklofenaku prebieha čiastočne glukuronidáciou pôvodnej molekuly, ale najmä jednoduchou a viacnásobnou hydroxyláciou a metoxyláciou, čo vedie k vzniku niekoľkých fenolových metabolitov, z ktorých väčšina sa premení na glukuronidové konjugáty. Dva fenolové metabolity sú biologicky aktívne, ale v oveľa menšej miere ako diklofenak.

#### **Eliminácia**

Celkový systémový plazmatický klírens diklofenaku je  $263 \pm 56 \text{ ml/min}$  (priemerná hodnota  $\pm$  smerodajná odchýlka). Terminálny plazmatický polčas je 1 – 2 hodiny. Štyri metabolity vrátane dvoch aktívnych, majú tiež krátky plazmatický polčas 1 – 3 hodiny.

Asi 60 % podanej dávky sa vylúči močom vo forme pôvodnej molekuly konjugovanej s glukuronidom a ako metabolity, z ktorých väčšina sa tiež konvertuje na glukuronidové konjugáty. Menej ako 1 % sa vylúči v nezmenenej podobe. Zvyšok dávky sa vylúči vo forme metabolitov žľou do stolice.

#### **Charakteristiky pacientov**

*Starší pacienti:* Nepozorovali sa žiadne relevantné rozdiely v závislosti od veku, čo sa týka absorpcie, metabolizmu a exkrécie.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek:* U pacientov s poruchou funkcie obličiek nemusí dochádzať k akumulácii nezmeneného liečiva odvodenej z kinetiky jednorazovej dávky pri použití obvyklej dávkovacej schémy. Pri klírense kreatinínu <10 ml/min sú vypočítané rovnovážne plazmatické koncentrácie hydroxymetabolitov asi 4-krát vyššie ako u zdravých jedincov. Metabolity sú však nakoniec eliminované žľou.

*Pacienti s poruchou funkcie pečene:* U pacientov s chronickou hepatítidou alebo nedekompenzovanou cirhózou sú kinetika a metabolizmus diklofenaku rovnaké ako u pacientov bez ochorenia pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

So sodnou soľou diklofenaku neboli vykonané žiadne nové predklinické štúdie bezpečnosti. Bezpečnostný profil lieku je dobre známy.

Štúdia lokálnej tolerancie preukázala, že po intramuskulárnom alebo subkutánnom podaní liek nemá žiadnu významnú neočakávanú lokálnu toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Hydroxypropylbicyklodextrín  
Polysorbát 20  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
Liek sa musí použiť okamžite po otvorení a nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Naplnená injekčná striekačka z priehľadného skla typu I s viečkom zo syntetickej izoprén-bromobutylvej látky, s gumovým piestom z chlorobutylu v súlade s Európskym liekopisom pre gumové uzávery a tiahlo piestu z polystyrénu.

1 ihla na subkutánnu injekciu (27 kalibrovaná) sivá  
1 ihla na intramuskulárnu injekciu (21 kalibrovaná) zelená

Balenie po 1, 3 a 5 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek sa nesmie používať, ak sa spozorujú kryštály alebo zrazeniny.  
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

IBSA Slovakia s.r.o.  
Mýtna 42  
811 07 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

AKIS Plus 25 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke: 29/0331/17-S  
AKIS Plus 50 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke: 29/0332/17-S  
AKIS Plus 75 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke: 29/0333/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 08. novembra 2017  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. marca 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026