

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AKIS, 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
AKIS, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
AKIS, 75 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją aktywną jest diklofenak sodowy.

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce zawiera 25 mg diklofenaku sodowego, 50 mg diklofenaku sodowego lub 75 mg diklofenaku sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (iniekcji).  
Klarowny do lekko bursztynowego, przezroczysty roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne:*

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).

*Wstrzyknięcie dożylnie (bolus):*

W leczeniu lub profilaktyce bólu pooperacyjnego w warunkach szpitalnych (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, podskórnie lub dożylnie (bolus). 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.

##### *Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby lub serca*

Produkt AKIS roztwór do wstrzykiwań jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub serca (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu AKIS pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku pacjentów z nadciśnieniem i (lub) umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca stwierdzonymi w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Podobnie w przypadku pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), diklofenak można stosować jedynie po starannym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 4.4).

##### *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 lub przez wstrzyknięcie dożylnie w bolusie.

Należy stosować pojedynczą ampułko-strzykawkę zamiast dwóch ampułko-strzykawek 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.

#### *Podanie dożylnie*

Produkt AKIS może być podany poprzez wstrzyknięcie dożylnie w bolusie. Zaleca się stosowanie dwóch alternatywnych schematów:

- W leczeniu pooperacyjnego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy podać dożylnie 75 mg. W razie konieczności można powtórzyć leczenie po 4 do 6 godzinach, nie przekraczając dobowej dawki 150 mg.
- W profilaktyce bólu pooperacyjnego należy podać dawkę nasycającą 25 mg do 50 mg w 5 – 60 sekundowym wstrzyknięciu (bolus) po zabiegu, a następnie wykonywać kolejne dodatkowe wstrzyknięcia do maksymalnej dawki dobowej 150 mg. W razie konieczności można powtórzyć leczenie po 4 do 6 godzinach, nie przekraczając dawki dobowej 150 mg.

Produktu leczniczego AKIS nie wolno podawać w infuzji dożylniej.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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.

#### *Dla podania dożylnego:*

- Jednoczesne stosowanie NLPZ i leków przeciwzakrzepowych (w tym małych dawek heparyny).
- Skłonność do krwotoków oraz potwierdzone lub podejrzane krwawienia mózgowo-naczyniowe, w wywiadzie.
- Operacje związane z dużym ryzykiem krwotoku.
- Astma w wywiadzie.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (kreatynina w surowicy > 160 μmol/l).
- Hipowolemia lub odwodnienie z dowolnej przyczyny.

### **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. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

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 wstrzyknień domięśniowych, aby uniknąć zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, mogących doprowadzić do osłabienia mięśni, porażenia mięśni, niedoczulicy, *embolia cutis medicamentosa* (zespół Nicolaua) i martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Zgłaszano występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym diklofenaku, obejmującą martwicę w miejscu wstrzyknięcia oraz *embolia cutis medicamentosa*, znaną także jako zespół Nicolaua (zwłaszcza po nieumyślnym podaniu podskórnym). Podczas domięśniowego podawania diklofenaku należy stosować właściwy dobór igły i techniki wstrzykiwania (patrz punkt 4.2 i (lub) 6.6, w stosownych przypadkach).

#### *Wpływ na przewód 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność i ściśle monitorować pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna, ponieważ ich stan może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

#### *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 złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki (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 dużych 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 długotrwale. 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 toczniem 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.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 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). Jednoczesne leczenie lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może powodować zwiększenie poziomu potasu w osoczu, które należy regularnie monitorować (patrz 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 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 ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

*Leki trombolityczne i leki przeciwplatekcyjne:* 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 wychwytu 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 zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i zwiększenie 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 zwiększeniem 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 istotne zwiększenie 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.

**Takrolimus:** Możliwe zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności w przypadku podawania NLPZ z takrolimusem. Może to być spowodowane przez działanie przeciwko nerkowej prostaglandynie przez NLPZ, jak i inhibitora kalcyneuryny.

**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.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie diklofenaku może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Z tego względu, nie należy podawać produktu leczniczego AKIS 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.

Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia oraz zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na diklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego AKIS.

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

- powodować toksyczne działanie na serce i płuca (przedwczesne zwężenie/zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- powodować zaburzenia nerek (patrz powyżej);

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, produkt leczniczy AKIS jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### **Karmienie piersią**

Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, diklofenak przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Dlatego też nie należy podawać produktu leczniczego AKIS 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 produktu leczniczego AKIS.

## **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 wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 75 mg w ciągu 5 do 30 sekund, odnotowano uczucie dyskomfortu w okolicy wokół miejsca wstrzyknięcia. Po podaniu diklofenaku obserwowano także: nudności, wymioty, biegunkę i zaparcie.

#### Dane po wprowadzeniu do obrotu

Znane reakcje niepożądane związane ze stosowaniem produktu AKIS, podawanego domięśniowo i podskórnie, to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, często związane ze sposobem podawania, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień i wysypka. W niektórych przypadkach zgłaszano reakcje nadwrażliwości wraz z uogólnionymi objawami.

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 immunologicznego                | rzadko                                            | reakcje nadwrażliwości                                                                                |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | niezbyt często                                    | oszołomienie<br>ból głowy                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | często<br>niezbyt często<br><br>częstość nieznana | nudności<br>biegunka<br>wymioty<br>zaparcie<br>zapalenie żołądka<br>niedokrwienne zapalenie okrężnicy |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | niezbyt często                                    | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                            |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | niezbyt często                                    | świąd                                                                                                 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | często                                            | uczucie dyskomfortu w kończynach                                                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | bardzo często<br><br>częstość nieznana            | reakcje w miejscu podania,<br><br><i>embolia cutis medicamentosa</i> (zespół Nicolaua)                |

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, zawroty głowy,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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                                                         | zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| bardzo rzadko                                                  | szumy uszne, zaburzenie słuchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia serca                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| bardzo rzadko                                                  | palpitacje, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał serca mięśniowego                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| częstość nieznana                                              | zespół Kounisa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| bardzo rzadko                                                  | nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| rzadko                                                         | astma (w tym duszność)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| bardzo rzadko                                                  | zapalenie płuc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| często                                                         | nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| rzadko                                                         | zapalenie żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, biegunka krwotoczna, krew w kale, choroba wrzodowa przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją albo bez)                                                                                                                                                                                          |
| bardzo rzadko                                                  | 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                                                         | zwiększenie aktywności aminotransferaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| rzadko                                                         | zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenie czynności wątroby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bardzo rzadko                               | piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| często<br>rzadko<br>bardzo rzadko           | wysypka<br>pokrzywka<br>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<br>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  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 przeciwbólne 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 wklínowania.

W ramach pierwszego badania porównywano działanie przeciwbólne AKIS podanego podskórnie z placebo. AKIS we wszystkich mocach wykazywał statystycznie znamienne wyższe zmniejszenie bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po zabiegu usuwania zęba z powodu wklínowania (zgodnie z pomiarami wg skali VAS) w porównaniu do placebo ( $p < 0,001$ ). AKIS także wykazywał znacząco większe działanie przeciwbólne 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 przeciwbólne AKIS podanego podskórnie 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    |

| Punkt czasu pomiaru | Średnia różnica (95% CI) | Wartość p |
|---------------------|--------------------------|-----------|
| 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 osiągane po 34 minutach. Obszar pod krzywą stężenia  $\text{AUC}_{0-t}$  wynosi  $250,07 \pm 46,89 \mu\text{g/ml.min}$ . W porównawczych badaniach klinicznych mediana maksymalnego stężenia w osoczu w przypadku domięśniowego podania Voltarolu ( $75\text{mg}/3\text{ml}$ ) wynosi  $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$ , która to wartość jest osiągana po 27 minutach, a  $\text{AUC}_{0-t}$  wynosi  $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml.min}$ . 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 osiągana po 40 minutach. Obszar pod krzywą stężenia  $\text{AUC}_{0-t}$  wynosi  $261,94 \pm 53,29 \mu\text{g/ml.min}$ . 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 osiągana po 27 minutach, a  $\text{AUC}_{0-t}$  wynosi  $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml.min}$ . AUC i  $C_{\text{max}}$  po podaniu podskórnym dawki 75 mg AKIS były biorównoważne z domięśniowo podaną dawką  $75 \text{ mg}/3 \text{ ml}$  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 i  $C_{\text{max}}$  została wykazana w przypadku podskórnego podania diklofenaku. Wykazano brak liniowej zależności pomiędzy  $C_{\text{max}}$  a dawką, co oznacza odpowiednio średnią wartość  $C_{\text{max}}$   $1\,090 \text{ ng/ml}$ ,  $1\,648,9 \text{ ng/ml}$  i  $1\,851,1 \text{ ng/ml}$  po dawkach AKIS 25 mg, 50 mg i 75 mg.

#### *Podanie dożylnie w bolusie*

Wchłanianie po podaniu dożylnym w bolusie produktu leczniczego AKIS w dawce 75 mg/ml następuje natychmiastowo i mediana maksymalnego stężenia w osoczu o wartości około  $16,505 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$  osiągana jest w ciągu 3 minut. W porównawczych badaniach farmakokinetycznych, w których diklofenak mierzono w osoczu do 8 godzin po podaniu, produkt AKIS 75 mg/ml w dożylnym bolusie okazał się być biorównoważny w stosunku do ampułki Voltarol  $75 \text{ mg}/3 \text{ ml}$  podawanej jako 30-minutowa infuzja dożylna (100 ml) pod względem ekspozycji ogólnoustrojowej ( $\text{AUC}_{0-t}$ :  $5193,46 \pm 1285 \text{ ng/ml.h}$  i  $4584,13 \pm 1014,20 \text{ ng/ml.h}$ , odpowiednio dla produktu AKIS i Voltarol), ale przy znacznie większej szybkości wchłaniania ( $C_{\text{max}}$  dla wlewu Voltarol  $75 \text{ mg}/3 \text{ ml}$  wynosiła  $6,177 \pm 1,051 \mu\text{g/ml}$ ). Ponadto stężenie diklofenaku w osoczu ( $C_{\text{max}}$ ) po podaniu produktu AKIS w dożylnym bolusie okazało się porównywalne do opisanego w literaturze podobnego roztworu zawierającego diklofenak sodu i hydroksylo-propylo- $\beta$ -cyklodekstryny do wstrzykiwań (Dyloject® 75 mg/2 ml, Javelin Pharm. Ltd., Wielka Brytania) podawanym tą samą drogą ( $C_{\text{max}}$ :  $15,147 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$ ). AUC diklofenaku po podaniu dożylnym w bolusie jest około dwa razy większa w porównaniu do podawania doustnego lub doodbytniczego, ponieważ unika się metabolizmu pierwszego przejścia.

### 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  $263 \pm 56$  ml/min (średnia wartość  $\pm$  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.

Około 60% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci sprzężonych z glukuronidami, niezmienionych cząsteczek i metabolitów, z których większość jest przekształcana do koniugatów glukuronowych. Mniej niż 1% produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki ulega wydaleniu 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  $<10$  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 wydalone 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

Po otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.  
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**

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I, z osłonką zabezpieczającą wykonaną z syntetycznego izoprenu-bromobutyłu oraz z tłokiem z gumy chlorobutyłowej (pręt tłoka wykonany z poliestru).

Zestaw do podania:

1 igła do podania podskórnego (rozmiar 27 G), szara  
1 igła do podania domięśniowego lub dożylnego (rozmiar 21 G), zielona

Opakowanie: 1, 3 lub 5 ampułko-strzykawk, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie należy stosować, jeśli pojawiają 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: 24769; 24770; 24771

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

25.05.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.11.2022