

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Diclac 75 mg/3 ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula s 3 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 75 mg diklofenaknatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna ampula s 3 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 120 mg benzilnog alkohola i 600 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Diclac za intramuskularnu primjenu indiciran je za liječenje:*

- egzacerbacija upalnih i degenerativnih oblika reumatoidnih bolesti: reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, spondiloartritisa (ankilozantni spondilitis i srodne bolesti), bolnih stanja kralježnice, izvanzglobnog reumatizma, akutnih napadaja gihta
- bubrežnih i žučnih kolika
- simptomatsko, kratkotrajno, liječenje posttraumatske i postoperativne boli, upale i otekline.

*Intravenska infuzija:*

Za liječenje ili prevenciju postoperativne boli u bolnici.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Opća preporuka je da dozu treba individualno prilagoditi.

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena neophodnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.). Preporučena maksimalna dnevna doza Diclac otopine za injekciju/infuziju je 150 mg.

##### *Odrasli*

Diclac otopina za injekciju/infuziju ne smije se davati duže od 2 dana; ako je potrebno, liječenje se može nastaviti drugim farmaceutskim oblicima lijeka Diclac (vidjeti Način primjene).

##### **Specijalne populacije**

*Pedijatrijska populacija*

Diclac otopina za injekciju/infuziju ne smije se primijeniti u djece mlađe od 18 godina.

#### *Starije osobe*

Općenito, nije potrebna prilagodba početne doze u osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.4.). Oprez je potreban na osnovu medicinskog stanja u starijih osjetljivih bolesnika ili bolesnika niske tjelesne težine (vidjeti dio 4.4.).

#### *Bolesnici s kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA-I) ili značajnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti*

Bolesnike s kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA-I) ili značajnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti treba liječiti s diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja i samo s dozom  $\leq 100$  mg dnevno ako liječenje traje duže od 4 tjedna (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem bubrega ( $GFR < 15 \text{ ml/min./1,73m}^2$ ) (vidjeti dio 4.3.). Specifične studije nisu provedene u bolesnika s oštećenjem bubrega, zbog toga se ne mogu dati posebne preporuke za prilagodbu doziranja. Savjetuje se oprez kod primjene diklofenaka bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Diklofenak je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3.). Specifične studije nisu provedene u bolesnika s oštećenjem jetre, zbog toga se ne mogu dati posebne preporuke za prilagodbu doziranja. Savjetuje se oprez kod primjene diklofenaka u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.).

#### Način primjene

##### ***Intramuskularna injekcija***

Općenito doziranje je 1 ampula od 75 mg dnevno, intramuskularno, dubokom intraglutealnom injekcijom u gornji vanjski kvadrant. U teškim slučajevima (npr. kolike), dnevna doza može se povisiti na 2 ampule od 75 mg, koje se daju pojedinačno u razmaku od nekoliko sati (po jedna injekcija sa svake strane glutealnog mišića).

Kao alternativa, jedna ampula od 75 mg se može kombinirati s drugim farmaceutskim oblicima Diclaca (tablete) sve do maksimalne dnevne doze od 150 mg.

#### Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Radi izbjegavanja oštećenja živca ili drugih tkiva na mjestu injekcije (što može dovesti do slabosti mišićne, paralize mišića, hipoestezije i embolia cutis medicamentosa (Nicolauov sindrom)), obavezno je pridržavanje sljedećih uputa za primjenu intramuskularne injekcije.

Diclac otopina za injekciju/infuziju primjenjuje se intramuskularno dubokom intraglutealnom injekcijom u gornji vanjski kvadrant, aseptičnom tehnikom.

Trebaju se koristiti odgovarajuće tehnike ubrizgavanja i duljine igle (uzimajući u obzir debljinu glutealne masti bolesnika) kako bi se izbjegla nenamjerna potkožna primjena injekcije diklofenaka.

##### ***Intravenska infuzija***

Diklofenak se ne smije primjenjivati intravenski u bolusu.

Diclac otopina za injekciju/infuziju daje se intravenski polaganom infuzijom nakon razrjeđivanja u skladu sa sljedećim uputama

Neposredno prije započinjanja intravenske infuzije, diklofenak otopina mora biti razrijeđena sa 100-500 ml fiziološke otopine (0,9 %-tna otopina natrijevog klorida) ili 5 %-tne otopine glukoze. Obje otopine moraju biti puferirane s otopinom za injekcije natrijevog hidrogenkarbonata (0,5 ml 8,4 %-tne otopine ili 1 ml 4,2 %-tne otopine) (vidjeti dio 6.6). Smiju se koristiti samo bistre otopine.

#### Preporučuju se dva alternativna režima:

U liječenju umjerene do jake postoperativne boli daje se 75 mg u kontinuiranoj infuziji tijekom 30 minuta do 2 sata. Ukoliko je potrebno, infuzija se može ponoviti nakon 4-6 sati, ali doza ne smije prijeći 150 mg unutar 24 sata.

Za prevenciju postoperativne boli, daje se početna doza od 25-50 mg u infuziji nakon operacije tijekom 15 minuta do 1 sata, te se nastavlja kontinuiranom infuzijom od 5 mg na sat do maksimalne dnevne doze od 150 mg.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivni ulkus želuca ili crijeva, krvarenje ili perforacija
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u povijesti bolesti vezano uz prethodnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL)
- aktivni peptički ulkus/krvarenje, ili njihova ponovna pojava (dvije ili više različitih epizoda potvrđene ulceracije ili krvarenja) u anamnezi
- zadnje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- zatajenje jetre
- zatajenje bubrega ( $GFR < 15 \text{ ml/min./1,73m}^2$ )
- utvrđeno kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest
- kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), diklofenak je kontraindiciran u bolesnika kod kojih su napadi astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa precipitirani uzimanjem ibuprofena, acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Općenito

Neželjeni učinci se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena neophodnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Neophodno je izbjegavati istodobnu primjenu Diclac otopine za injekciju/infuziju sa sustavnim NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 jer nema dokaza u prilog sinergističkog učinka, a povećava se mogućnost za dodatne nuspojave.

Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova uključujući diklofenak, moguća je pojava alergijskih reakcija uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, i bez ranije izloženosti na lijek. Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u prsištu koja se javlja u vezi s alergijskom reakcijom na diklofenak.

Potrebno je strogo slijediti upute za primjenu intramuskularne injekcije kako bi se izbjegli štetni događaji na mjestu injiciranja koji mogu dovesti do slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije, **stanja embolia cutis medicamentosa (Nicolauov sindrom)** i nekroze tkiva na mjestu primjene injekcije.

##### Gastrointestinalni učinci:

Gastrointestinalna krvarenja, ulkusi ili perforacije, koji mogu biti fatalni, prijavljeni su uz sve NSAIL, uključujući diklofenak. Nastupili su u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Općenito, mogu imati ozbiljnije

posljedice u starijih. Ako se u bolesnika koji primaju diklofenak pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, liječenje se mora prekinuti.

NSAIL-i, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pomni medicinski nadzor i oprez pri primjeni diklofenaka nakon gastrointestinalnog kirurškog zahvata.

Kao i kod svih NSAIL-a, uključujući diklofenak, obavezno je pažljivo medicinsko nadziranje, a poseban oprez je potreban kod propisivanja diklofenaka u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje, s ili bez anamneze koja sugerira ulkus želuca ili crijeva, krvarenje ili perforaciju (vidjeti dio 4.8.). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulkusa ili perforacije raste s povećanjem doza NSAIL-a, uključujući diklofenak, kao i u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom. Stariji imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAIL, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koji mogu biti fatalni.

Radi smanjivanja rizika od gastrointestinalne toksičnosti u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom, te u starijih, liječenje treba započeti i održavati najnižom učinkovitom dozom.

U tih bolesnika treba razmotriti kombinirano liječenje protektivnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i u bolesnika kojima je potrebna istodobna primjena lijekova koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) u niskoj dozi, ili drugih lijekova koji mogu povećati gastrointestinalni rizik.

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, moraju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje). Savjetuje se oprez u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su sustavni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili anti-trombocitni lijekovi kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću neophodan je pažljiv medicinski nadzor i oprez jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

#### Učinci na jetru:

Prilikom propisivanja Diclac otopine za injekciju/infuziju bolesnicima s poremećajem funkcije jetre neophodan je pažljiv medicinski nadzor jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i kod drugih NSAIL, uključujući diklofenak, mogu porasti vrijednosti jednog ili više jetrenih enzima. Tijekom produljenog liječenja diklofenakom (npr. u obliku tableta ili čepića), indicirano je redovito nadziranje funkcije jetre, kao mjera opreza.

Ako poremećaj testova funkcije jetre potraje ili se pogorša, ako se razviju klinički znakovi ili simptomi konzistentni s bolešću jetre, ili ako se pojave druge manifestacije (npr. eozinofilija, osip), mora se prestati s primjenom Diclac otopine za injekciju/infuziju.

Kod primjene diklofenaka moguća je pojava hepatitisa bez pojave ranih znakova bolesti.

Potreban je oprez u bolesnika s porfirijom jetre koji koriste diklofenak, jer može izazvati napadaj.

#### Učinci na bubrege:

S obzirom na prijavu zadržavanja tekućine i edema vezano uz terapiju NSAIL, uključujući diklofenak, potreban je osobit oprez u bolesnika s poremećajem funkcije srca ili bubrega, anamnezom hipertenzije, starijih osoba, bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike ili lijekove koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega, te bolesnika sa značajnim manjkom ekstracelularnog volumena zbog bilo kojeg uzroka, npr. prije ili nakon veće operacije (vidjeti dio 4.3.). Nadziranje funkcije bubrega preporučuje se

kao mjera opreza prilikom primjene diklofenaka u takvim slučajevima. Nakon prekida terapije obično slijedi oporavak do stanja prije liječenja.

#### Reakcije na mjestu primjene injekcije

Nakon intramuskularne primjene diklofenaka, zabilježene su reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu na mjestu primjene injekcije i stanje embolia cutis medicamentosa, poznato i kao Nicolaouov sindrom (osobito nakon nehotične supkutane primjene). Potrebno je odabrati odgovarajuću iglu i pridržavati se tehnike primjene injekcije tijekom intramuskularne primjene diklofenaka (vidjeti dio 4.2).

#### Kožne reakcije:

Ozbiljne kožne reakcije, pojedine s fatalnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, su vrlo rijetko prijavljene vezano uz primjenu NSAIL, uključujući diklofenak (vidjeti dio 4.8.). Izgleda kako su bolesnici izloženi najvećem riziku od tih reakcija na početku terapije; reakcija u većini slučajeva nastupa unutar prvog mjeseca liječenja. Diclac otopina za injekciju/infuziju mora se prestati primjenjivati kod prve pojave osipa kože, oštećenja sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

U rijetkim slučajevima kod diklofenaka, kao i kod ostalih NSAIL, mogu se pojaviti alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, bez ranije izloženosti lijeku.

#### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:

Kod bolesnika s anamnezom hipertenzije i kongestivnog zatajenja srca (NYHA I) neophodno je odgovarajuće nadziranje i savjetovanje, jer je uz terapiju NSAIL, uključujući diklofenak, prijavljeno zadržavanje tekućine i edem.

Bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA I) ili bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) smiju se liječiti diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja i samo s dozom  $\leq 100$  mg dnevno, posebno ako liječenje traje duže od 4 tjedna.

S obzirom da se kardiovaskularni rizici kod primjene diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu i uz najkraće moguće trajanje. U bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma, te odgovor na terapiju, posebno ako liječenje traje duže od 4 tjedna. Bolesnici trebaju biti na oprezu zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljnih arteriotrombotičnih događaja (npr. bol u prsima, otežano disanje, slabost, nejasan govor), koji se mogu pojaviti bez upozorenja. Bolesnike treba upozoriti da u ovim slučajevima odmah potraže liječničku pomoć.

Podaci iz kliničkih ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena diklofenaka, osobito u visokoj dozi (150 mg dnevno) i dugotrajno, može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar).

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemičnom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću trebaju biti liječeni diklofenakom samo nakon pažljivog razmatranja.

#### Hematološki učinci:

Tijekom produljenog liječenja diklofenakom, kao i kod drugih NSAIL, preporučuje se nadziranje krvne slike.

Diclac otopina za injekciju/infuziju može reverzibilno inhibirati agregaciju trombocita. Bolesnike s poremećajima hemostaze treba pažljivo nadzirati.

#### Respiratorni učinci (već postojeća astma):

U bolesnika koji imaju astmu, sezonski alergijski rinitis, otok nosne sluznice (npr. nazalne polipe), kroničnu opstruktivnu plućnu bolest ili kronične infekcije respiratornog trakta (osobito povezane sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), reakcije na NSAIL kao pogoršanje astme (takozvano

nepodnošenje analgetika/analgetska astma), Quinkeov edem ili urtikarija su češći nego u drugih bolesnika. Zbog toga se u takvih bolesnika preporučuju posebne mjere opreza (pripravnost za hitno zbrinjavanje). To je primjenjivo i kod bolesnika koji su alergični na druge supstancije, npr. s kožnim reakcijama, svrbežom ili urtikarijom.

Kao i drugi lijekovi koji inhibiraju djelovanje prostaglandin sintetaze, diklofenaknatrij i drugi NSAIL mogu precipitirati bronhospazam ako se daju bolesnicima koji imaju, ili koji su u anamnezi imali bronhalnu astmu.

Potrebno je strogo slijediti upute za primjenu intramuskularne injekcije kako bi se izbjegli štetni događaji na mjestu injiciranja koji mogu dovesti do slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije i nekroze tkiva na mjestu primjene injekcije.

#### Stariji bolesnici:

Oprez je indiciran u starijih na osnovi medicinskog stanja. U starijih osjetljivih bolesnika ili bolesnika niske tjelesne težine (vidjeti dio 4.2.) preporučuje se primjena najniže učinkovite doze.

#### Interakcije s NSAIL:

Istodobnu primjenu diklofenaka sa sustavnim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba izbjegavati zbog neželjenih učinaka (vidjeti dio 4.5.).

#### Prikrivanje znakova infekcije:

Kao i drugi NSAIL, diklofenak može prikriti znakove i simptome infekcije zbog svojih farmakodinamičkih svojstava.

Ovaj lijek sadrži 120 mg benzilnog alkohola u 3 ml otopine. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega te trudnica i dojilja zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Ovaj lijek sadrži 600 mg propilenglikola u jednoj ampuli (3 ml), što odgovara 200 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj ampuli (3 ml), tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Sljedeće interakcije uključuju one opažene uz diklofenak otopinu za injekciju/infuziju i/ili druge farmaceutske oblike diklofenaka.

Inhibitori CYP2C9: preporučuje se oprez kod istodobnog propisivanja diklofenaka s inhibitorima CYP2C9 (kao što su sulfipirazon i vorikonazol), jer to može rezultirati značajnim porastom vršnih koncentracija u plazmi, kao i izloženosti diklofenaku.

Litij: ako se istodobno primjenjuje, Diclac otopina za injekciju/infuziju može povećati koncentraciju litija u plazmi. Preporučuje se nadziranje razine litija u serumu.

Digoksin: ako se istodobno primjenjuje, diklofenak može povećati koncentraciju digoksina u plazmi. Preporučuje se nadziranje razine digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivi: kao i drugi NSAIL, istodobna primjena diklofenaka s diureticima i antihipertenzivnim lijekovima (npr. beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)) može uzrokovati smanjenje njihovog antihipertenzivnog učinka.

Zbog toga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, a bolesnicima, osobito starijim, treba obavezno periodično nadzirati krvni tlak. Bolesnici moraju biti odgovarajuće hidrirani i nakon toga treba voditi računa o periodičnom praćenju funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, osobito kod diuretika i ACE inhibitora zbog povećanog rizika nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin i takrolimus: diklofenak, kao i drugi NSAIL, može povećati nefrotoksičnost ciklosporina zbog učinka na renalne prostaglandine. Zbog toga ga treba davati u dozama nižim od onih koje bi se koristile u bolesnika koji ne primaju ciklosporin i takrolimus.

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalemiju: istodobno liječenje diureticima koji štede kalij, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom može biti povezano s povećanjem razine kalija u serumu, koji zbog toga treba češće nadzirati (vidjeti dio 4.4.).

Kinolonski antibiotici: postoje izolirana izvješća o pojavi konvulzija zbog interakcije između kinolona i NSAIL.

### **Očekivane reakcije koje treba uzeti u obzir**

Drugi NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 i kortikosteroide: istodobna primjena diklofenaka s drugim sustavnim NSAIL ili kortikosteroidima može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Izbjegavajte istodobnu primjenu dva ili više NSAIL (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansi i antitrombociti: potreban je oprez jer istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako klinička ispitivanja ne ukazuju da diklofenak utječe na djelovanje antikoagulansa, zabilježeni su slučajevi povećanog rizika od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju diklofenak i antikoagulanse. Zbog toga je potrebno pomno nadzirati takve bolesnike.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): istodobna primjena SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antidijetici: kliničke studije su pokazale da se diklofenak može davati zajedno s oralnim antidijeticima bez utjecaja na njihov klinički učinak. Međutim, postoje izolirana izvješća o hipoglikemičkim i hiperglikemičkim učincima koji su zahtijevali promjene u dozi antidijetika tijekom liječenja diklofenakom. Iz tog razloga, preporučuje se nadziranje razine glukoze u krvi kao mjera opreza tijekom istodobne terapije.

Također, postoje izolirana izvješća o pojavi metaboličke acidoze u bolesnika kod kojih se diklofenak davao istodobno s metforminom, posebno u bolesnika s postojećom bubrežnom bolesti.

Fenitoin: prilikom istodobne primjene fenitoina s diklofenakom, preporučuje se nadziranje koncentracije fenitoina u plazmi zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

Metotreksat: diklofenak može inhibirati tubularni renalni klirens metotreksata i time povećati razinu metotreksata u krvi. Preporučuje se oprez kod primjene NSAIL, uključujući diklofenak, manje od 24 sata prije ili poslije terapije metotreksatom. jer koncentracije metotreksata u krvi mogu porasti, kao i toksičnost tog lijeka.

Kolestipol i kolestiramin: navedeni spojevi mogu inducirati usporenje ili smanjenje apsorpcije diklofenaka. Zbog toga se preporučuje primijeniti diklofenak najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon uzimanja kolestipola/kolestiramina.

Srčani glikozidi: istodobna primjena srčanih glikozida i NSAIL u bolesnika može pogoršati zatajenje srca, smanjiti GFR i povećati razine glikozida u plazmi.

Mifepriston: NSAIL se ne smiju uzimati tijekom 8-12 dana nakon primjene mifepristona jer NSAIL mogu smanjiti njegovo djelovanje.

Induktori CYP2C9: preporučuje se oprez kod istodobne primjene diklofenaka s induktorima CYP2C9 (poput rifampicina), jer to može rezultirati značajnim smanjenjem vršnih koncentracija u plazmi, kao i izloženosti diklofenaku.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni diklofenaka u trudnica. Neke epidemiološke studije ukazuju na povećani rizik od pobačaja nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina (poput NSAIL) u ranoj fazi trudnoće, međutim ukupni podaci nisu konačni.

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od pobačaja, kao i srčanih malformacija i gastroshize, nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan s manje od 1% na približno 1,5%.

Pretpostavlja se da rizik raste s dozom i trajanjem liječenja. U životinja je opaženo kako primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i post-implantacijskog gubitka i do embrio-fetalnog letaliteta.

Pored toga, u životinja koje su primale inhibitor sinteze prostaglandina tijekom faze organogeneze, prijavljeno je povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije. Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena diklofenaka može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljena su suženja arterioznog duktusa, nakon primjene diklofenaka u drugom tromjesečju trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka primjene. Radi navedenoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne smije davati trudnicama osim ako to nije nužno potrebno.

Ako diklofenak koristi žena koja nastoji zatrudnjeti ili ako se diklofenak primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što niža, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterioznog duktusa.

Za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sljedećim rizicima:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim suženjem/zatvaranjem *ductus arteriosus* i pulmonalnom hipertenzijom)
- renalnoj disfunkciji koja može progredirati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti gore).

Majka i novorođenče mogu se izložiti sljedećim rizicima, prema kraju trudnoće:

- mogućnost produženja vremena krvarenja, anti-agregacijski učinak koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
- inhibicija kontrakcija uterusa s posljedičnim odgođenim ili produljenim porodom.

Zbog toga je diklofenak kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

##### Dojenje

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak u malim količinama prelazi u majčino mlijeko. Zbog toga se diklofenak ne smije primjenjivati tijekom dojenja, kako bi se izbjegle nuspojave u dojenčeta.



### Plodnost

Kao što je slučaj i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, primjena diklofenaka može poremetiti plodnost u žena, te se ne preporučuje u žena koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poremećaje fertiliteta ili koje prolaze obradu zbog neplodnosti, treba razmotriti obustavu diklofenaka. Vidjeti i dio 4.4.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici u kojih se javle poremećaji vida, omaglica, vertigo, somnolencija, poremećaji vezani za središnji živčani sustav, omamljenost ili umor za vrijeme uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova, moraju se suzdržati od upravljanja vozilima i rada na strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanij slučajeva ili slučajeva iz literature (Tablica 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, od najčešćih prema najrjeđima. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu lijeka temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III):: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave uključuju i one prijavljene kod kratkotrajne ili dugotrajne primjene.

Tablica 1

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo rijetko	Apsces na mjestu injiciranja
Nepoznato	Nekroza na mjestu injiciranja
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko	Preosjetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok)
Vrlo rijetko	Angioedem (uključujući edem lica)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Dezorijentacija, depresija, insomnija, noćne more, iritabilnost, psihotični poremećaj
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	

Često	Glavobolja, omaglica
Rijetko	Somnolencija
Vrlo rijetko	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptički meningitis, poremećaji okusa, cerebrovaskularni incident
<b>Poremećaji oka</b>	
Vrlo rijetko	Poremećaji vida, zamućen vid, diplopija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često	Vertigo
Vrlo rijetko	Tinitus, poremećaj sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često*	Infarkt miokarda, zatajenje srca, palpitacije, bol u prsištu
Nepoznato	Kounisov sindrom
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Rijetko	Astma (uključujući dispneju)
Vrlo rijetko	Pneumonitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, abdominalna bol, flatulencija, anoreksija
Rijetko	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragični proljev, melena, gastrointestinalni ulkus (s ili bez krvarenja,, gastrointestinalna stenoza ili perforacije, što može dovesti do peritonitisa)
Vrlo rijetko	Kolitis (uključujući hemoragični kolitis, ishemijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, poremećaji jednjaka, suženja probavnog sustava poput dijafragme, pankreatitis

Nepoznato	Ishemijski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	Porast transaminaza
Rijetko	Hepatitis, žutica, poremećaj jetre
Vrlo rijetko	Fulminantni hepatitis, hepatična nekroza, zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Osip
Rijetko	Urtikarija
Vrlo rijetko	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, alopecija, fotosenzitivna reakcija, purpura, alergijska purpura, pruritus
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, renalna papilarna nekroza
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Reakcija na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, induracija na mjestu injekcije
Rijetko	Edem, nekroza na mjestu injiciranja
Nepoznato	<i>Embolia cutis medicamentosa</i> (Nicolau syndrome)

\*Učestalost odražava podatke dugotrajnog liječenja s visokom dozom (150 mg/dan).

### Opis odabranih nuspojava lijeka

#### Aterotrombotički događaji

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju kako primjena diklofenaka, osobito u visokim dozama (150 mg dnevno) i tijekom dugotrajnog liječenja, može biti povezana s blagim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Poremećaji vida

Poremećaji vida poput oštećenja vida, zamagljenog vida ili diplopije povezani su s primjenom NSAIL i obično su reverzibilni nakon prekida liječenja. Pretpostavlja se da mehanizam koji dovodi do ovih nuspojava inhibicija sinteze prostaglandina i drugih srodnih spojeva koji mijenjaju regulaciju protoka

krvi u mrežnici što može dovesti do poremećaja vida. Ako se takvi simptomi pojave tijekom liječenja diklofenakom, treba napraviti oftalmološki pregled kako bi se isključili drugi uzroci.

Rjeđe se mogu javiti reakcije preosjetljivosti zbog benzilnog alkohola.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Predoziranje diklofenakom ne rezultira karakterističnom kliničkom slikom. Predoziranje može uzrokovati simptome poput povraćanja, gastrointestinalnog krvarenja, proljeva, omaglice, tinitusa ili konvulzija. U slučaju značajne intoksikacije, moguć je razvoj akutnog zatajenja bubrega i oštećenja funkcije jetre.

#### Terapijske mjere

Liječenje akutnog trovanja NSAIL lijekovima, uključujući diklofenak, sastoji se od potpornih mjera i simptomatskog liječenja. Potporne mjere i simptomatsko liječenje treba primijeniti kod komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežno zatajenje, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorne depresije. Zbog visokog vezanja na proteine i opsežnog metabolizma posebne mjere kao što su prisilna diureza, dijaliza ili hemoperfuzija nisu od pomoći pri uklanjanju NSAIL lijekova, uključujući diklofenak,

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci. ATK oznaka: M01AB05

Postoji ograničeni broj kliničkih ispitivanja vezano za iskustva u primjeni diklofenaka u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA). U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvotjednom paralelnom skupnom ispitivanju na djeci u dobi od 3 do 15 godina s JIA, uspoređivana je djelotvornost i sigurnost primjene diklofenaka u dnevnoj dozi od 2-3 mg/kg tjelesne težine u odnosu na acetilsalicilatnu kiselinu (ASS, 50 -100 mg/kg tjelesne težine/dan) i placebo - 15 bolesnika u svakoj skupini. U završnoj procjeni, 11 od 15 bolesnika na diklofenaku, 6 od 12 pacijenata na acetilsalicilatnoj kiselini i 4 od 15 bolesnika na placebo pokazalo je poboljšanje s razlikom koja je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ). Napetost u zglobovima smanjila se kod bolesnika na diklofenaku i acetilsalicilatnoj kiselini, ali povećala se kod bolesnika na placebo. U drugom randomiziranom, dvostruko slijepom, paralelnom kliničkom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana u djece u dobi od 4-15 godina s JIA, djelotvornost diklofenaka (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne težine,  $n = 22$ ) bila je usporediva s onom indometacina (dnevna doza 2-3 mg/kg tjelesne težine,  $n = 23$ ).

#### Mehanizam djelovanja

Diclac sadrži diklofenaknatrij, nesteroidni spoj s izraženim antireumatskim, protuupalnim, analgetskim i antipiretičkim djelovanjem. Glavni mehanizam djelovanja, dokazan eksperimentalno, bazira se na inhibiciji sinteze prostaglandina. Prostaglandin ima važnu ulogu u procesu nastajanja upale, boli i vrućice.

Diklofenak *in vitro* ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici pri koncentracijama koje su jednake koncentracijama koje se postižu u čovjeka.

### Farmakodinamski učinci

Kod reumatskih bolesti, protuupalna i analgetska svojstva diklofenaka postižu klinički odgovor koji karakterizira primjetno olakšanje znakova i simptoma kao što su bol u mirovanju, bol u pokretu, jutarnja ukočenost i oticanje zglobova, kao i poboljšanje funkcije.

Diklofenak ima jako izraženo analgetsko djelovanje kod umjerene i jake boli nereumatskog porijekla, djelovanje nastupa unutar 15 do 30 minuta od primjene.

U posttraumatskim i postoperativnim upalnim stanjima, diklofenak brzo ublažava i spontanu bol i bol prilikom pokreta te smanjuje upalne otekline i edem rane.

Prilikom istodobne primjene s opioidima za liječenje postoperativnih bolova, diklofenak često smanjuje potrebu za opioidima.

Diklofenak ampule prikladne su za početno liječenje upalnih i degenerativnih reumatskih bolesti, te bolnih stanja izazvanih upalama nereumatskog porijekla.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon primjene 75 mg diklofenaka intramuskularnom injekcijom, apsorpcija je trenutna, a srednje vršne koncentracije u plazmi od oko 2,5 µg/ml (8 µmol/l) postižu se nakon približno 20 minuta.

Kada se 75 mg diklofenaka daje kao intravenozna infuzija tijekom 2 sata, srednja vršna plazmatska koncentracija iznosi oko 1,9 µg/ml (5,9 µmol/l). Kratkotrajne infuzije rezultiraju većim vršnim koncentracijama u plazmi dok dulje infuzije rezultiraju plato koncentracijama koje su proporcionalne brzini infuzije nakon 3 do 4 sata. To je u suprotnosti s brzim padom koncentracija u plazmi nakon što se postignu razine vršnih vrijednosti s oralnom, rektalnom ili intramuskularnom primjenom.

Površina ispod krivulje (AUC) nakon intramuskularne ili intravenske primjene je približno dvostruko veća nego nakon oralne ili rektalne primjene, jer se prilikom oralne ili rektalne primjene otprilike polovica djelatne tvari metabolizira tijekom njenog prvog prolaza kroz jetru (učinak „prvog prolaza“).

Farmakokinetika se ne mijenja nakon ponovljene primjene. Ne dolazi do nakupljanja uz uvjet da se poštuju preporučeni intervali doziranja.

### Distribucija

Djelatna tvar je 99,7 % vezana na proteine plazme, uglavnom na albumin (99,4 %). Izračunati, prividni volumen distribucije iznosi 0,12 do 0,17 l/kg.

Diklofenak ulazi u sinovijalnu tekućinu, gdje se maksimalne koncentracije mjere 2-4 sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi. Prividno poluvrijeme eliminacije iz sinovijalne tekućine iznosi 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja vršnih vrijednosti u plazmi, koncentracije djelatne tvari su već više u sinovijalnoj tekućini nego u plazmi i ostaju više tijekom 12 sati.

Diklofenak je otkriven u niskoj koncentraciji (100 ng/ml) u majčinom mlijeku kod jedne dojilje. Procijenjena količina koju je unijelo dojenče hranjeno majčinim mlijekom jednaka je dozi od 0,03 mg/kg/dan.

### Biotransformacija

Biotransformacija diklofenaka se odvija djelomično glukuronidacijom intaktne molekule, a uglavnom putem jednokratne i višekratne hidroksilacije i metoksilacije, što rezultira stvaranjem nekoliko fenolnih metabolita (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-, 5-hidroksi-, 4',5-dihidroksi-, 3'-hidroksi-4'-metoksi diklofenak), od

kojih se većina pretvara u glukuronidne konjugate. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjoj mjeri od diklofenaka.

#### Eliminacija

Ukupni sustavni klirens diklofenaka iz plazme iznosi  $263 \pm 56$  ml/min (srednja vrijednost  $\pm$  SD). Terminalni poluvijek u plazmi iznosi 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući dva aktivna, također imaju kratki poluvijek u plazmi od 1-3 sata. Jedan metabolit 3'-hidroksi-4'-metoksi diklofenak, ima puno duži poluvijek eliminacije u plazmi, ali taj je metabolit neaktivan.

Oko 60 % primijenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronidnog konjugata intaktne molekule, te u obliku metabolita, od kojih se većina također pretvara u glukuronidne konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromijenjenom obliku. Ostatak doze se eliminira u obliku metabolita putem žuči u fecesu.

#### Linearnost/ne-linearnost

Apsorbirana količina proporcionalna je veličine doze.

#### Posebne populacije

*Stariji:* nisu opažene relevantne razlike ovisne o dobi u apsorpciji, metabolizmu, ili ekskreciji lijeka, osim nalaza u pet starijih bolesnika, kod kojih je 15-minutna i.v. infuzija rezultirala 50% višim koncentracijama u plazmi od očekivanih u mlađih zdravih ispitanika.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:* u bolesnika s poremećajem bubrega i kod uobičajenog rasporeda doziranja, kinetika jednokratne doze ne upućuje na akumulaciju nepromijenjene djelatne tvari. Pri klirensu kreatinina od  $<10$  ml/min, kalkulirane razine hidroksi metabolita u plazmi u ravnotežnom stanju su približno 4 puta više nego u zdravih ispitanika. Međutim, metaboliti se na kraju odstranjuju putem žuči.

*Bolesnici s oštećenjem funkcijom jetre:* u bolesnika s kroničnim hepatitisom ili ne-dekompenziranom cirozom, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao u bolesnika bez bolesti jetre.

### **5.3. Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci iz ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, kao i ispitivanja genotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti s diklofenakom nisu ukazali na poseban rizik za ljude u predviđenim terapijskim dozama. U standardnim ne kliničkim ispitivanjima na životinjama, nije bilo dokaza da diklofenak ima teratogeni potencijal u miševa, štakora ili kunića.

Diklofenak nije imao utjecaja na plodnost odraslih jedinki u štakora. Osim minimalnih učinaka na fetus pri dozama toksičnim za majku, nije bilo utjecaja na prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj potomstva.

Primjena NSAID lijekova (uključujući diklofenak) inhibirala je ovulaciju u kunića te implantaciju i placentaciju u štakora, a također je dovela i do prijevremenog zatvaranja *ductus arteriosus* u fetusa skotnih ženki štakora. Doze diklofenaka toksične za majku povezane su s distocijom, produljenim razdobljem gestacije, smanjenim preživljenjem fetusa i intrauterinim zastojeom u rastu štakora. Učinci diklofenaka na reproduktivske parametre i porod, kao i intrauterino zatvaranje *ductus arteriosus*, farmakološke su posljedice skupine lijekova, u koju spada i diklofenak (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Acetilcistein

Benzilni alkohol

Manitol  
Natrijev hidroksid  
Propilenglikol  
Voda za injekcije

## 6.2. Inkompatibilnosti

Ampule koje se koriste intramuskularno ili intravenski kao infuzija ne smiju se miješati s drugim injekcijskim otopinama.

## 6.3. Rok valjanosti

2 godine

### Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 24 sata, na temperaturi od 25 °C i na temperaturi od 2 do 8 °C, nakon razrjeđivanja s fiziološkom otopinom (0,9 %-tna otopina natrijevog klorida) ili 5 %-tnom otopinom glukoze.

S mikrobiološkog stajališta lijek se treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja, osim ukoliko je razrjeđivanje provedeno na način da spriječi mikrobiološku kontaminaciju. Ukoliko se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula s 3 ml otopine za injekciju/infuziju: pakiranje od 1, 5 ili 50 ampula.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### **Razrjeđivanje lijeka za intravensku infuziju:**

Odmah prije početka intravenske infuzije Diclac 75 mg/3 ml otopina za injekciju/infuziju se mora razrijediti sa 100-500 ml otopine natrijevog klorida (0,9%) ili otopine glukoze (5%).

Objee otopine treba puferirati otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (0,5 ml 8,4% ili 1 ml 4,2%). Treba koristiti samo bistre otopine.

Intravenska infuzija treba biti svježe pripremljena i odmah upotrijebljena. Nakon što je pripremljena, infuzija ne smije biti pohranjena.

### **Napomena za postupanje s OPC (one-point-cut) ampulama:**

Prethodno punjenje nije potrebno.



Usmjerite vrh ampule prema gore i lagano je protresite/kucnite, kako bi se otopina iz vrata ampule spustila prema dolje.



Zatim prelomite vrat ampule prema natrag, dalje od oznake točke.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, 10000 Zagreb

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-878245498

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. kolovoza 2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23. veljače 2023.