SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Diklofenak HF, 75 mg/3 mL, rastvor za injekciju/infuziju
INN: diklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 3 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 75 mg diklofenak-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna ampula sa 3 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 105 mg benzilalkohola, 2,4 mg natrijum-metabisulfita (E223) i 600 mg propilenglikola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.
Bistar, bezbojan do slabo žućkast rastvor, karakterističnog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Intramuskularna primena:
- Akutni bolovi, uključujući bubrežne kolike, egzacerbacije osteoartritisa i reumatoidnog artritisa, akutni bol u leđima, akutni napad gihta, akutna trauma i frakture i postoperativni bol.

Intravenska primena putem infuzije:
- Terapija ili prevencija postoperativnog bola u bolničkim uslovima.

4.2. Doziranje i način primene

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru primenom najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Odrasli
Lek Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju (primenjen intramuskularno ili intravenski) ne treba primenjivati duže od dva dana; ukoliko je neophodno, terapija se može nastaviti diklofenak tabletama ili supozitorijama.

Intramuskularna injekcija: Sledeće preporuke za intramuskularnu primenu se moraju poštovati u cilju sprečavanja oštećenja nervnog ili drugih tkiva na mestu primene.

Jedna ampula leka Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju se primenjuje jednom dnevno (u teškim stanjima dva puta dnevno) intramuskularno, kao duboka intraglutealna injekcija, u gornji spoljašnji kvadrant glutealne regije. Ukoliko je neophodna primena dve ampule dnevno, poželjno je da se druga injekcija daje u drugi glutealni mišić.

Alternativno, jedna ampula od 75 mg može da se primeni u kombinaciji sa drugim farmaceutskim oblicima diklofenaka (tablete ili supozitorije) uz oprez da se ne prekorači maksimalna dnevna doza od 150 mg.

Bubrežne kolike: Preporučena doza je 75 mg diklofenaka (1 ampula), intramuskularno. Ukoliko je potrebno, druga ampula može da se primeni nakon 30 minuta. Maksimalna preporučena doza diklofenaka iznosi 150 mg dnevno.

Intravenska infuzija: Neposredno pre početka intravenske infuzije, lek Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju se mora razblažiti sa 100 – 500 mL rastvora 0,9% natrijum-hlorida ili rastvora 5% glukoze. Oba rastvora treba da budu puferovana sa rastvorom natrijum-bikarbonata (0,5 mL 8,4% ili 1 mL 4,2%). Treba koristiti samo bistar rastvor.

Lek Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju se ne sme davati kao intravenska bolus injekcija.

Preporučuju se dva alternativna režima primene:
U terapiji umerenog do teškog postoperativnog bola, 75 mg treba davati u kontinuiranoj infuziji tokom 30 minuta do 2 sata. Ukoliko je neophodno, terapija se može ponoviti posle 4-6 sati, ne prelazeći dozu od 150 mg u toku 24 sata.
U prevenciji postoperativnog bola, treba primeniti infuziju u udarnoj dozi od 25 mg do 50 mg posle operacije tokom 15 minuta do 1 sata, praćeno kontinuiranom infuzijom od oko 5 mg na sat do najviše dnevne doze od 150 mg.

Posebne populacije

Starije osobe
Iako farmakokinetika diklofenaka kod starijih pacijenata nije izmenjena u klinički značajnom obimu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod ove grupe pacijenata, jer su uopšteno podložniji pojavi neželjenih reakcija. Posebno se preporučuje primena najmanje efektivne doze kod slabih starijih pacijenata ili kod osoba sa malom telesnom masom (videti takođe odeljak 4.4) i u tim slučajevima treba pratiti pacijenta zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije NSAIL.

Kardiovaskularni i značajni kardiovaskularni faktori rizika
Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata sa potvrđenom kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV), ishemijskim oboljenjem srca, perifernim arterijskim oboljenjem i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem (videti odeljak 4.3).
Pacijenti sa kongestivnim srčanim oboljenjem (NYHA klasa I) ili značajnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti mogu primati diklofenak tek nakon pažljive procene. Budući da se kardiovaskularni rizik pri primeni diklofenaka povećava sa povećanjem doze i dužom primenom leka, potrebno je primeniti najnižu efektivnu dnevnu dozu u najkraćem mogućem periodu (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene posebne studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pa se iz tog razloga ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Savetuje se oprez kada se diklofenak primenjuje pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Nisu sprovedene posebne studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, pa se iz tog razloga ne mogu dati posebne preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Savetuje se oprez kada se

diklofenak primenjuje pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija
Ne preporučuje se primena leka Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju kod dece.

Maksimalna preporučena dnevna doza leka Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju je 150 mg.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, natrijum-metabisulfit ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivni gastrični ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa prethodnom terapijom NSAIL.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u istoriji bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Insuficijencija jetre.
- Insuficijencija bubrega.
- Potvrđena kongestivna insuficijencija srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase II-IV, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.
- Kao i drugi NSAIL, diklofenak je takođe kontraindikovan kod pacijenata kod kojih je nakon primene ibuprofena, acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL došlo do pojave napada astme, angioedema, urtikarije ili akutnog rinitisa.

Specifične kontraindikacije kod intravenske primene
- Istovremena primena NSAIL ili antikoagulanasa (uključujući male doze heparina).
- Hemoragijska dijateza u istoriji bolesti, potvrđeno ili suspektno cerebrovaskularno krvarenje u istoriji bolesti.
- Operacije povezane sa visokim rizikom od krvarenja.
- Astma u istoriji bolesti.
- Umereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (kreatinin u serumu > 160 mikromola/L).
- Hipovolemija ili dehidratacija bilo kog uzroka.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru, primenom najmanje efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i informacije o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima koje su navedene u nastavku teksta).

Treba izbegavati istovremenu primenu diklofenaka i NSAIL za sistemsku primenu, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog odsustva bilo kakvih dokaza koji bi ukazivali na sinergističku korist, kao i zbog moguće pojave aditivnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

Na osnovu elementarnih medicinskih podataka, oprez je potreban kod starijih osoba. Posebno, preporučuje se primena najmanje efektivne doze kod slabijih starijih pacijenata ili kod onih sa malom telesnom masom (videti odeljak 4.2).

Kao i prilikom upotrebe drugih NSAIL, uključujući i diklofenak, može doći do pojave alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i bez prethodne izloženosti leku. Hipersenzitivne reakcije mogu takođe progredirati u *Kounis*-ov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju

koja može da rezultuje infarktom miokarda. Simptomi koji se mogu javiti kod ovakvih reakcija mogu uključiti bol u grudima povezan sa alergijskim reakcijama na diklofenak (videti odeljak 4.8).

Zbog svojih farmakodinamskih svojstava, diklofenak, kao i ostali NSAIL, može da maskira znakove i simptome infekcije.

Uputstvo za primenu intramuskularne injekcije treba strogo pratiti u cilju izbegavanja pojave neželjenih događaja na mestu primene injekcije, što može rezultirati slabošću mišića, paralizom mišića, hipoestezijom, embolijom *cutis medicamentosa* (*Nicolau* sindrom) i nekrozom na mestu primene injekcije.

Gastrointestinalna dejstva
Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, melena), ulceracija ili perforacija, koji mogu biti sa smrtnim ishodom, prijavljeni su tokom terapije sa svim lekovima iz NSAIL grupe, uključujući i diklofenak, i mogu se javiti u bilo kom periodu tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prisustvom ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja u istoriji bolesti. Njihove posledice su obično ozbiljnije kod starijih osoba. Ukoliko za vreme primene diklofenaka dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, treba obustaviti primenu leka.

Prilikom primene svih NSAIL, uključujući diklofenak, obavezan je pažljiv medicinski nadzor, a posebnu pažnju treba usmeriti na propisivanje diklofenaka pacijentima sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje, ili sa istorijom bolesti koja ukazuje na gastričnu ili intestinalnu ulceraciju, krvarenje ili perforaciju (videti odeljak 4.8). Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije se povećava sa povećanjem doze NSAIL, uključujući diklofenak, kao i kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, naročito ukoliko su praćeni komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije.

Kod starijih osoba je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu da budu sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

U cilju smanjenja rizika od gastrointestinalne toksičnosti kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ako je praćen komplikacijama u vidu hemoragije ili perforacije, kao i kod starijih osoba, terapiju treba započeti i održavati najmanjom efektivnom dozom.

Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu lekova koji sadrže male doze acetilsalicilne kiseline ili lekova koji bi mogli povećati rizik od pojave gastrointestinalnih poremećaja (videti odeljak 4.5) treba razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Pacijenti sa gastrointestinalnom toksičnošću u istoriji bolesti, posebno ukoliko su to starije osobe, treba da prijave pojavu bilo kakvih neuobičajenih abdominalnih simptoma (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od pojave ulceracije ili krvarenja kao što su: kortikosteroidi za sistemsku primenu, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Potreban je pažljiv medicinski nadzor i oprez kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili sa *Crohn*-ovom bolešću, jer može doći do pogoršanja ovih oboljenja (videti odeljak 4.8).

Nesteroidni antinflamatorni lekovi, uključujući i diklofenak, mogu biti povezani sa povećanim rizikom od curenja iz gastrointestinalne anastomoze. Preporučuje se oprez i bliži medicinski nadzor tokom korišćenja diklofenaka nakon gastrointestinalnih operacija.

Dejstva na jetru
Potreban je pažljiv medicinski nadzor pri propisivanju leka Diklofenak HF pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, jer se njihovo stanje može pogoršati.

Kao i kod drugih NSAIL, uključujući diklofenak, može doći do povećanja vrednosti jednog ili više enzima jetre. Tokom produžene terapije diklofenakom, kao mera opreza indikovano je redovno praćenje funkcije jetre.

Ukoliko se poremećaj vrednosti testova funkcije jetre održava ili se pogoršava, ukoliko se razviju klinički znaci ili simptomi povezani sa bolešću jetre ili u slučaju pojave drugih manifestacija (eozinofilija, osip), primenu leka Diklofenak HF treba prekinuti.

Pri primeni diklofenaka može se javiti hepatitis bez prodromalnih simptoma.

Potreban je oprez pri primeni diklofenaka kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom, jer može izazvati napad.

Dejstva na bubrege
Budući da su u vezi sa primenom NSAIL, uključujući i diklofenak, prijavljeni retencija tečnosti i pojava edema, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije srca ili bubrega, hipertenzijom u istoriji bolesti, kod starijih osoba, kod pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima ili lekovima koji mogu značajno uticati na funkciju bubrega i kod pacijenata sa značajnim smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti iz bilo kog razloga, npr. pre ili posle velikog hirurškog zahvata (videti odeljak 4.3). U ovakvim slučajevima se pri primeni diklofenaka, kao mera opreza, preporučuje praćenje bubrežne funkcije. Prekid terapije je obično praćen oporavkom do stanja koje je postojalo pre početka terapije.

Dejstva na kožu
Veoma retko su prijavljene ozbiljne reakcije na koži, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, povezane sa upotrebom lekova iz grupe NSAIL, uključujući diklofenak, kao što su: eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.8). Izgleda da pacijenti imaju najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije: početak ovih reakcija se u većini slučajeva javlja u toku prvih mesec dana terapije. Terapiju lekom Diklofenak HF treba prekinuti čim se pojave prvi znaci osipa na koži, lezija sluzokože ili bilo koji drugi znaci preosetljivosti.

SLE (engl. *systemic lupus erythematosus*) i mešovita bolest vezivnog tkiva
Kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mešovitom bolešću vezivnog tkiva može postojati povećani rizik za pojavu aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva
Pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-I) ili sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje) treba lečiti diklofenakom samo nakon pažljive procene.

S obzirom da se kardiovaskularni rizici zbog upotrebe diklofenaka mogu povećati sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije, lek treba koristiti najkraće moguće vreme uz primenu najmanje efektivne dnevne doze. Periodično bi trebalo ponovo proceniti potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju.

Neophodno je odgovarajuće praćenje i savetovanje pacijenata sa hipertenzijom i kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-I) u istoriji bolesti, s obzirom na to da su prijavljeni slučajevi retencije tečnosti i pojave edema tokom primene NSAIL, uključujući i diklofenak.

Klinička studija i epidemiološki podaci dosledno ukazuju na postojanje povećanog rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara) povezanog sa upotrebom diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan), kao i kod dugotrajne terapije.

Pacijenti treba da ostanu na oprezu zbog znakova i simptoma ozbiljnih arteriotrombotičnih događaja (npr. bol u grudima, otežano disanje, slabost, nerazgovetan govor), koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijente treba upozoriti da se u slučaju takvog događaja odmah jave lekaru.

Hematološki efekti
U toku produžene terapije diklofenakom, kao i prilikom upotrebe drugih NSAIL, preporučuje se praćenje krvne slike.

Diklofenak može reverzibilno da inhibira agregaciju trombocita (videti antikoagulanse u odeljku 4.5). Pacijente sa poremećajem hemostaze, sklonošću ka krvarenju ili sa hematološkim poremećajima treba pažljivo pratiti.

Postojeća astma
Kod pacijenata sa astmom, sezonskim alergijskim rinitisom, oticanjem nazalne sluzokože (tj. nazalnim polipima), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili hroničnim infekcijama respiratornog trakta (naročito ukoliko su povezani sa simptomima sličnim alergijskom rinitisu), češće su reakcije na NSAIL, kao što su egzacerbacija astme (tzv. intolerancija na analgetike/astma uzrokovana analgeticima), *Quincke*-ov edem ili urtikarija, nego kod ostalih pacijenata. Iz tog razloga se kod ovih pacijenata savetuje poseban oprez (spremnost da se brzo reaguje). Ovo se odnosi i na pacijente koji su alergični na druge supstance, npr. sa kožnim reakcijama, pruritusom ili urtikarijom.

Kao i drugi lekovi koji inhibiraju aktivnost prostaglandin sintetaze, diklofenak-natrijum i drugi NSAIL mogu prouzrokovati bronhospazam ukoliko se primenjuju kod pacijenata koji boluju od bronhijalne astme ili je imaju u istoriji bolesti.

Plodnost kod žena
Primena diklofenaka može da smanji plodnost kod žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje se podvrgavaju ispitivanju uzroka neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene leka Diklofenak HF (videti odeljak 4.6).

Reakcije na mestu primene
Reakcije na mestu injekcije su prijavljene nakon intramuskularne primene diklofenaka, uključujući nekrozu na mestu injekcije i stanje embolija *cutis medicamentosa*, takođe poznatu kao *Nicolau* sindrom (naročito nakon nepažljive supkutane primene). Tokom intramuskularne primene diklofenaka treba poštovati odgovarajući izbor igle i tehniku primene (ubrizgavanja) (videti odeljak 4.2 i/ili 6.6 prema potrebi).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Lek Diklofenak HF sadrži benzilalkohol (3 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 105 mg benzilalkohola).
Benzilalkohol može da prouzrokuje alergijske reakcije.
Velike količine benzilalkohola treba koristiti sa oprezom i samo u slučajevima kada je to apsolutno neophodno zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza), posebno kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega i tokom trudnoće i dojenja.
Benzilalkohol je povezan sa rizikom od pojave ozbiljnih neželjenih dejstava (takozvani „sindrom dahtanja“) kod novorođenčadi i male dece. Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama, novorođenčadi i maloj deci.

Lek Diklofenak HF sadrži natrijum-metabisulfit (E223) koji retko može izazvati teške hipersenzitivne reakcije i bronhospazam.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

Lek Diklofenak HF sadrži propilenglikol (3 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 600 mg propilenglikola, što odgovara 200 mg/mL). Može uzrokovati alkoholu slične simptome.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće interakcije uključuju interakcije koje su primećene kod upotrebe gastrorezistentnih tableta i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

Litijum: kod istovremene primene, diklofenak može da dovede do povećanja koncentracija litijuma u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Digoksin: kod istovremene primene, diklofenak može da poveća koncentracije digoksina u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u serumu.

Diuretici i antihipertenzivni lekovi: kao i drugi NSAIL, istovremena upotreba diklofenaka sa diureticima i antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori, ACE inhibitori) može dovesti do smanjenja njihovog antihipertenzivnog dejstva putem inhibicije sinteze vazodilatatornih prostaglandina.

Zbog toga ovu kombinaciju lekova treba primenjivati sa oprezom i kod pacijenata, posebno ako su to starije osobe, treba periodično pratiti krvni pritisak. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije pri započinjanju istovremene terapije i periodično nakon toga, naročito kod istovremene primene sa diureticima i ACE inhibitorima, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.4).

Lekovi za koje se zna da uzrokuju hiperkalemiju: istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, ciklosporinom, takrolimusom ili trimetoprimom, može biti povezana sa povećanim koncentracijama kalijuma u serumu, koje iz tog razloga treba pratiti (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi i antiagregacioni lekovi: preporučuje se oprez jer istovremena primena može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako izgleda da klinička ispitivanja ne ukazuju da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulanasa, postoje slučajevi povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata koji istovremeno primaju diklofenak i antikoagulans (videti odeljak 4.4). Stoga, da bi bili sigurni da nije potrebna promena doze antikoagulansa, potrebno je pažljivo praćenje takvih pacijenata. Kao i prilikom upotrebe drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, diklofenak u velikoj dozi može dovesti do reverzibilne inhibicije agregacije trombocita.

Ostali NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 i kortikosteroidi: istovremena primena diklofenaka sa drugim NSAIL za sistemsku primenu ili kortikosteroidima, može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije. Treba izbegavati istovremenu primenu dva ili više NSAIL (videti odeljak 4.4).

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): istovremena primena SSRI može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici: kliničke studije su pokazale da diklofenak može da se primenjuje istovremeno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihovo kliničko dejstvo. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi hipoglikemijskih i hiperglikemijskih efekata, zbog kojih je bilo nužno promeniti doziranje antidijabetika tokom terapije diklofenakom. Iz tog razloga se, prilikom istovremene primene ovih lekova, preporučuje praćenje koncentracije glukoze u krvi, kao mera opreza.

Metotreksat: diklofenak može da inhibira tubularni renalni klirens metotreksata, što dovodi do povećanja koncentracija metotreksata. Preporučuje se oprez ukoliko se NSAIL, uključujući

diklofenak, primenjuju u periodu kraćem od 24 sata pre terapije metotreksatom, jer može doći do porasta koncentracija metotreksata u krvi i povećanja njegove toksičnosti. Prijavljeni su slučajevi ozbiljne toksičnosti kada su metotreksat i NSAIL, uključujući diklofenak, primenjeni u razmaku unutar 24 sata. Ova interakcija nastaje kao posledica akumulacije metotreksata zbog oštećenja renalne ekskrecije u prisustvu NSAIL.

Ciklosporin: diklofenak, kao i drugi NSAIL, može da poveća nefrotoksičnost ciklosporina zbog delovanja na prostaglandine bubrega. Zbog toga se preporučuje primena manjih doza diklofenaka u odnosu na doze koje se koriste kod pacijenata koji nisu na terapiji ciklosporinom.

Takrolimus: moguć je povećani rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju sa takrolimusom. Ovo može biti posredovano antiprostaglandinskom aktivnošću NSAIL-a i inhibitorom kalcineurina u bubrezima.

Hinolonski antibakterijski lekovi: konvulzije se mogu javiti usled interakcije između hinolona i NSAIL. One mogu da se jave kod pacijenata sa ili bez epilepsije ili konvulzija u istoriji bolesti. Zbog toga je potreban oprez kada se razmatra primena hinolona kod pacijenata koji već primaju NSAIL.

Fenitoin: kada se fenitoin istovremeno upotrebljava sa diklofenakom, preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi, zbog očekivanog povećanja izloženosti fenitoinu.

Holestipol i holestiramin: ovi lekovi mogu indukovati odlaganje ili smanjiti resorpciju diklofenaka. Zbog toga se preporučuje primena diklofenaka najmanje jedan sat pre ili od 4 do 6 sati nakon primene holestipola/holestiramina.

Kardiotonični glikozidi: istovremena upotreba kardiotoničnih glikozida i NSAIL kod pacijenata može dovesti do egzacerbacije srčane insuficijencije, smanjenja glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) i povećanja koncentracije glikozida u plazmi.

Mifepriston: NSAIL ne treba koristiti 8-12 dana nakon primene mifepristona, jer NSAIL mogu smanjiti dejstvo mifepristona.

Snažni CYP2C9 inhibitori: preporučuje se oprez prilikom istovremenog propisivanja diklofenaka sa snažnim CYP2C9 inhibitorima (kao što je vorikonazol), jer može doći do značajnog povećanja maksimalnih koncentracija diklofenaka u plazmi i izloženosti ovom leku, usled inhibicije metabolizma diklofenaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pojave pobačaja, kao i od malformacija srca i gastroshize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za nastanak kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na oko 1,5%.

Veruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanjem pre- i post-implantacionog gubitka i embriofetalnog letaliteta.
Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, je zabeležena kod životinja kod kojih su inhibitori sinteze prostaglandina primenjivani tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, upotreba diklofenaka može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, bilo je izveštaja o konstrikciji *ductus arteriosus*-a nakon

lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, lek Diklofenak HF ne treba primenjivati osim ako nije neophodno. Pored toga, kod životinja kojima je u toku perioda organogeneze davan inhibitor sinteze prostaglandina, prijavljen je porast incidence različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije. Ukoliko se lek Diklofenak HF primenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu, uz što je moguće kraće trajanje terapije. Prenatalno praćenje oligohidroamniona i konstrikcije *ductusa arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja leku Diklofenak HF tokom nekoliko dana počevši od 20. nedelje gestacije. Treba prekinuti primenu leka Diklofenak HF ako se otkrije oligohidroamnion ili konstrikcija *ductus arteriosus-a*.

U toku trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod fetusa mogu dovesti do:
- kardiopulmonalne toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem/konstrikcijom *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaja funkcije bubrega, koja može progredirati do bubrežne insuficijencije sa oligohidramnionom (videti gore).

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće može doći do:
- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog dejstva koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama,
- inhibicije kontrakcija uterusa, što rezultira odloženim ili produženim porođajem.

Posledično, lek Diklofenak HF je kontraindikovan tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje
Kao i drugi NSAIL, diklofenak se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Stoga, diklofenak ne treba koristiti u periodu dojenja, kako bi se izbegla neželjena dejstva kod odojčeta (videti odeljak 5.2).

Plodnost kod žena
Kao i kod drugih NSAIL, primena diklofenaka može da umanji plodnost kod žena i ne preporučuje se njegova primena kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili ispituju uzroke neplodnosti, treba razmotriti obustavu primene diklofenaka. Videti takođe i odeljak 4.4, deo koji se odnosi na plodnost kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti kod kojih se tokom upotrebe NSAIL jave poremećaji vida, vrtoglavica, vertigo, somnolencija, poremećaji centralnog nervnog sistema, ošamućenost ili zamor, ne treba da upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počevši od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100 do <1/10), povremena (≥1/1000 do <1/100), retka (≥1/10000 do <1/1000), veoma retka (<1/10000) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom kratkotrajne ili dugotrajne primene diklofenaka.

Tabela 1

Infekcije i infestacije	
Veoma retka	Apsces na mestu primene injekcije.
Nepoznata učestalost	Nekroza na mestu primene injekcije.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	

Veoma retka	Trombocitopenija, leukopenija, anemija (uključujući hemolitičku i aplastičnu anemiju), agranulocitoza.
Poremećaji imunskog sistema	
Retka	Preosetljivost, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije (uključujući hipotenziju i šok).
Veoma retka	Angioneurotski edem (uključujući edem lica).
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma retka	Dezorijentacija, depresija, nesanica, košmari, razdražljivost, psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, vrtoglavica.
Retka	Somnolencija, zamor.
Veoma retka	Parestezija, poremećaj pamćenja, konvulzije, anksioznost, tremor, aseptični meningitis, poremećaj čula ukusa, cerebrovaskularni akcident.
Nepoznata učestalost	Konfuzija, halucinacije, senzorni poremećaji, osećaj slabosti.
Poremećaji oka	
Veoma retka	Poremećaj vida, zamućenje vida, diplopija.
Nepoznata učestalost	Optički neuritis.
Poremećaji uha i labirinta	
Česta	Vertigo.
Veoma retka	Tinitus, oštećenje sluha.
Kardiološki poremećaji	
Povremena*	Infarkt miokarda, srčana insuficijencija, palpitacije, bol u grudima.
Nepoznata učestalost	*Kounis*-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	
Veoma retka	Hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retka	Astma (uključujući dispneu).
Veoma retka	Pneumonitis.
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, abdominalni bol, flatulencija, anoreksija.
Retka	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, hemoragijska dijareja, melena, gastrointestinalni ulkus sa ili bez krvarenja ili perforacije (ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba).
Veoma retka	Kolitis (uključujući hemoragijski kolitis i egzacerbaciju ulceroznog kolitisa ili *Chron*-ove bolesti), konstipacija, stomatitis (uključujući ulcerozni stomatitis), glositis, ezofagealni poremećaj, intestinalne strikture nalik dijafragmi, pankreatitis.
Nepoznata učestalost	Ishemijski kolitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Česta	Povećane vrednosti transaminaza.
Retka	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre.
Veoma retka	Fulminantni hepatitis, nekroza jetre, insuficijencija jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	Osip.
Retka	Urtikarija.
Veoma retka	Bulozne erupcije, ekcem, eritem, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (*Lyell*-ov sindrom), eksfolijativni dermatitis, gubitak kose, reakcije fotosenzitivnosti, purpura, alergijska purpura, pruritus.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retka	Akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom,

	intersticijalni nefritis, renalna papilarna nekroza.
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma retka	Impotencija.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Česta	Reakcija na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, induracija na mestu primene injekcije.
Retka	Edem.
Nepoznato	*Embolia cutis medicamentosa* (*Nicolau* sindrom)

** Učestalost je dobijena na osnovu podataka iz dugotrajnih lečenja sa velikim dozama (150 mg/dan).*

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci dosledno ukazuju da je upotreba diklofenaka, posebno u velikim dozama (150 mg na dan) i u dužem vremenskom periodu, povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Ne postoji tipična klinička slika predoziranja diklofenakom. Predoziranje može prouzrokovati simptome kao što su: glavobolja, mučnina, povraćanje, bol u epigastrijumu, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, vrtoglavica, dezorijentacija, ekscitacija, koma, pospanost, tinitus, gubitak svesti ili konvulzije. U slučaju teškog trovanja, mogu nastati akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje funkcije jetre.

Terapijske mere
Lečenje akutnog predoziranja sa NSAIL, uključujući diklofenak, sastoji se obično od suportivnih mera i simptomatske terapije. Suportivne mere i simptomatska terapija koriste se kod komplikacija kao što su hipotenzija, renalna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalni poremećaji i respiratorna depresija.

Posebne mere kao što su forsirana diureza, dijaliza i hemoperfuzija verovatno neće biti od pomoći u uklanjanju NSAIL uključujući diklofenak, zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme i ekstenzivnog metabolizma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lekovi; derivati sirćetne kiseline i srodne supstance.

ATC šifra: M01AB05

Mehanizam dejstva
Diklofenak-natrijum je nesteroidni lek sa izraženim analgetičkim/antiinflamatornim dejstvom. On je inhibitor prostaglandin sintetaze (ciklooksigenaze). Diklofenak-natrijum u *in vitro* uslovima ne suprimira biosintezu proteoglikana u hrskavici pri koncentracijama ekvivalentnim onima koje se postižu kod ljudi. Kada se primenjuje istovremeno sa opioidnim analgeticima u terapiji postoperativnog bola, diklofenak značajno smanjuje potrebu za opioidima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon primene 75 mg diklofenaka u obliku intramuskularne injekcije, resorpcija počinje odmah, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 20 minuta i prosečno iznose 2,558 ± 0,968 mikrogram/mL (2,5 mikrograma/mL ≡ 8 mikromola/L). Resorbovana količina je u linearnoj korelaciji sa veličinom primenjene doze.

Intravenska infuzija: kada se 75 mg diklofenaka primenjuje kao intravenska infuzija tokom 2 sata, srednja vrednost najviše koncentracije leka u plazmi su oko 1,875 ± 0,436 mikrograma/mL (1,9 mikrograma/mL ≡ 5,9 mikromola/L). Kraće infuzije dovode do većih maksimalnih koncentracija u plazmi, dok duže trajanje infuzije daje plato koncentracija proporcionalne brzini infuzije posle 3 do 4 sata. Ovo je u suprotnosti sa brzim padom koncentracija u plazmi uočenim posle postizanja maksimalnih koncentracija nakon oralne, rektalne ili i.m. primene.

Bioraspoloživost
Površina ispod krive (PIK) nakon intramuskularne ili intravenske primene je oko dva puta veća nego nakon oralne ili rektalne primene, zbog izostanka metabolizma prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija
Diklofenak se vezuje 99,7% za proteine plazme, uglavnom za albumin (99,4%).

Diklofenak prodire u sinovijalnu tečnost, gde se maksimalne koncentracije postižu 2-4 sata nakon postizanja maksimalnih vrednosti u plazmi. Prividno poluvreme eliminacije iz sinovijalne tečnosti iznosi 3-6 sati. Dva sata nakon postizanja maksimalne vrednosti u plazmi, koncentracije aktivne supstance su već veće u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi i ostaju veće do 12 sati.

Diklofenak je u malim koncentracijama (100 nanograma/mL) detektovan u majčinom mleku kod jedne dojilje. Procenjena količina ingestije iz majčinog mleka kod odojčeta je ekvivalentna dozi od oko 0,03 mg/kg/dan (videti odeljak 4.6).

Metabolizam
Biotransformacija diklofenaka se odvija delimično glukuronidacijom intaktnog molekula, ali najvećim delom pojedinačnom i višestrukom hidroksilacijom i metoksilacijom, što ima za rezultat formiranje nekoliko fenolnih metabolita od kojih se najveći deo konvertuje u konjugate glukuronske kiseline. Dva fenolna metabolita su biološki aktivna, ali u mnogo manjoj meri nego diklofenak.

Eliminacija
Ukupni sistemski klirens diklofenaka iz plazme iznosi 263 ± 56 mL/min (srednja vrednost ± SD). Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 1-2 sata. Četiri metabolita, uključujući i dva aktivna, takođe imaju kratko poluvreme eliminacije iz plazme, koje iznosi 1-3 sata.

Oko 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronskih konjugata intaktnog molekula i njegovih metabolita, koji su takođe većim delom konvertovani u glukoronske konjugate. Manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku. Preostali deo doze se eliminiše u obliku metabolita preko žuči, fecesom.

Posebne populacije pacijenata
Starije osobe: nisu uočene značajne razlike u resorpciji, metabolizmu i izlučivanju koje bi bile zavisne od životne dobi, osim što je kod 5 starijih pacijenata, nakon i.v. infuzije u trajanju od 15 minuta, zabeleženo povećanje koncentracija u plazmi za 50% u odnosu na očekivane vrednosti kod mladih zdravih osoba.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije nepromenjene aktivne supstance pri primeni jedne doze, ukoliko se primenjuje prema uobičajenom režimu doziranja. Kod klirensa kreatinina < 10 mL/min, izračunate ravnotežne koncentracije hidroksi metabolita u plazmi su oko 4 puta veće nego kod zdravih osoba. Ipak, metaboliti se u potpunosti izlučuju putem žuči.

Pacijenti sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom ili nekompenzovanom cirozom jetre, kinetika i metabolizam diklofenaka su isti kao kod pacijenata bez oboljenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema navedenih.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Benzilalkohol
- Natrijum-metabisulfit (E223)
- Manitol
- Natrijum-hidroksid
- Propilenglikol
- Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju za intramuskularnu ili intravensku upotrebu se ne sme mešati sa drugim rastvorima za injekciju/infuziju.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja rastvora za intravensku infuziju:
Dokazana je hemijska i fizička stabilnost u primeni do 2 sata na temperaturi do 25 °C nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze.
Sa mikrobiološke tačke gledišta lek treba upotrebiti odmah nakon razblaživanja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od stakla (tip I).
Intermedijerno pakovanje leka je blister. U jednom blisteru se nalazi 5 ampula.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula sa po 3 mL rastvora za injekciju/infuziju u blisteru (intermedijerno pakovanje) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Razblaživanje leka za intravensku infuziju: Odmah pre početka intravenske infuzije Diklofenak HF, rastvor za injekciju/infuziju se mora razblažiti sa 100 – 500 mL rastvora natrijum-hlorida (0,9%) ili rastvora glukoze (5%). Oba rastvora treba da budu puferovana sa rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (0,5 mL 8,4% ili 1 mL 4,2%). Treba koristiti samo bistar rastvor.

Intravenska infuzija treba biti sveže pripremljena i odmah upotrebljena. Nakon pripreme, infuzija ne sme biti skladištena.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000454489 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.11.1991.
Datum poslednje obnove dozvole: 25.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.