CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dicloberl 75 mg/3 ml
75 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna 3 ml ampułka roztworu do wstrzykiwań zawiera 75 mg diklofenaku sodowego.
1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 25 mg diklofenaku sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna 3 ml ampułka roztworu do wstrzykiwań zawiera 105 mg alkoholu benzylowego i 600 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny roztwór; pH: 8,0-9,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe ostrego bólu w:
- ostrym zapaleniu stawów (w tym napadach dny moczanowej);
- przewlekłym zapaleniu stawów, szczególnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów (przewlekłe zapalenie wielostawowe);
- zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa) i innych reumatycznych stanach zapalnych kręgosłupa;
- zaostrzeniach w chorobie zwyrodnieniowej stawów i w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa;
- zapalnych chorobach reumatycznych tkanek miękkich;
- pourazowych stanach zapalnych i obrzękach.

Dicloberl 75 mg/3 ml jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

Uwaga:
Stosowanie roztworu do wstrzykiwań jest wskazane tylko wtedy, gdy konieczny jest bardzo szybki początek działania lub gdy przyjmowanie produktu leczniczego doustnie lub w postaci czopka nie jest możliwe. W takim przypadku, leczenie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia powinno tylko rozpoczynać terapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie produktem Dicloberl 75 mg/3 ml powinno odbywać się w postaci jednorazowego wstrzyknięcia (75 mg diklofenaku sodowego). Dawka powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta i powinna to być najmniejsza skuteczna dawka stosowana przez możliwie najkrótszy okres czasu.
Leczenie początkowe: 1 ampułka (=dawka dobowa).
W ciężkich przypadkach: 2 ampułki na dobę (należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia roztworu).
W ciągu 24 godzin można podać maksymalnie 2 ampułki produktu Dicloberl 75 mg/3 ml.
Pozajelitowe podawanie produktu powinno być ograniczone do 2 dni. Jeśli dalsze leczenie wydaje się być konieczne, należy je kontynuować poprzez zastosowanie postaci doustnych lub dojelitowych. Nie wolno przekraczać całkowitej dawki dobowej, która wynosi 150 mg, nawet w dniu wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest wymagana zmiana dawkowania. Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych, pacjentów w podeszłym wieku należy monitorować szczególnie wnikliwie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
Nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2)
Nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz też punkt 4.3).

Sposób podawania
W celu uniknięcia uszkodzenia nerwu lub innych tkanek w miejscu wstrzyknięcia, należy przestrzegać zaleceń dotyczących wstrzykiwania domięśniowego. Produkt Dicloberl 75 mg/3 ml należy podawać domięśniowo przez wstrzyknięcie głębokie w górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego. W przypadku konieczności zastosowania dwóch wstrzyknięć na dobę, zaleca się zmianę pośladka w celu wykonania drugiego wstrzyknięcia.

W związku z możliwością wystąpienia reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząsu, pacjenta należy obserwować, co najmniej przez 1 godzinę, po wstrzyknięciu produktu Dicloberl 75 mg/3 ml, oraz musi być dostępny prawidłowo funkcjonujący zestaw ratunkowy. Należy poinformować pacjenta o powodzie takiego postępowania.

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

Postępowanie z ampułkami typu OPC (ang. one-point-cut).
Nie jest konieczne piłowanie ampułki!

Ampułkę trzymać w taki sposób, aby kolorowy punkt był skierowany do góry. Postukać lub potrząsnąć ampułką, aby spowodować przemieszczenie całego roztworu znajdującego się w górnej części ampułki do jej dolnej części. Odłamać szyjkę od dolnej części ampułki.

Po pierwszym otwarciu ampułki produkt należy zużyć natychmiast.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w wywiadzie skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego;
- zaburzenia krwiotworzenia niewiadomego pochodzenia;
- czynne owrzodzenie żołądka lub jelit, krwawienie lub perforacja;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy jak również krwotok (dwa lub więcej oddzielne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie;
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4);
- stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);.
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu zbyt dużej zawartości substancji czynnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko dotyczące przewodu pokarmowego i sercowo-naczyniowego podane poniżej).

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml z innymi NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na brak danych potwierdzających większe korzyści ze stosowania skojarzonego i możliwość dodatkowych działań niepożądanych.

Osoby w podeszłym wieku:
Wskazane jest zachowanie ostrożności u osób w podeszłym wieku ze względu na choroby współistniejące.
W przypadku osób osłabionych w podeszłym wieku lub u osób z małą masą ciała w szczególności zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń oraz perforacji jest większa u osób w podeszłym wieku. Te reakcje przewodu pokarmowego zazwyczaj mają bardziej poważne konsekwencje u osób w podeszłym wieku i mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa i perforacja:
Opisywano krwawienia z przewodu pokarmowego, chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacje, które mogą być śmiertelne, w przypadku stosowania wszystkich NLPZ, występujące w różnym czasie w trakcie leczenia, z i bez objawów ostrzegawczych i z lub bez występujących ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ, jest większe u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, w szczególności, jeżeli było powikłane krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich osób leczenie należy rozpoczynać i kontynuować z zastosowaniem najmniejszych dawek.

U takich pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zdarzeń

dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć jednoczesne podawanie z lekami o działaniu ochronnym na błonę śluzową żołądka (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci, u których występują działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, w szczególności osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nieprawidłowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), w szczególności na początku leczenia.
Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjenta stosującego Dicloberl 75 mg/3 ml, produkt należy odstawić. Należy poinstruować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia ostrego bólu w górnej części brzucha lub smołowatych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast udał się do lekarza.

NLPZ należy podawać ostrożnie i pod ścisłą kontrolą lekarską pacjentom z objawami wskazującymi na zaburzenia przewodu pokarmowego, z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, krwawieniami i perforacją, lub z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) w wywiadzie, gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby (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 układ krążenia (w tym naczynia zaopatrujące mózg)
Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) w leczeniu długoterminowym jest związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

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.

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).

Reakcje skórne
Bardzo rzadko, opisywano w związku ze stosowaniem diklofenaku występowanie ciężkich reakcji skórnych niektórych ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszczającego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) oraz uogólnioną pęcherzową utrwaloną wysypkę polekową (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia: w większości przypadków początek takiej reakcji występuje w trakcie pierwszego miesiąca leczenia. W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki skórnej, zmian na błonie śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości, należy odstawić produkt leczniczy Dicloberl 75 mg/3 ml. Należy poinstruować pacjenta, aby w takich przypadkach natychmiast powiadomił lekarza i nie stosował produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml.

Wpływ na wątrobę
Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania diklofenaku u osób z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność, gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby. Podczas stosowania NLPZ, w tym diklofenaku, może nastąpić zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych. Jeżeli diklofenak ma być stosowany przez dłuższy czas lub wielokrotnie, zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrolowanie parametrów czynnościowych wątroby. Diklofenak należy natychmiast odstawić w przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności wątroby. Podczas stosowania diklofenaku może wystąpić zapalenie wątroby niepoprzedzone objawami prodromalnymi.

Należy zachować ostrożność, stosując diklofenak u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może on wywołać napad choroby.

Wpływ na nerki
Ponieważ w związku z leczeniem NLPZ w tym diklofenakiem odnotowano przypadki zatrzymywania płynów i obrzęki, szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne lub produkty lecznicze znacząco wpływające na czynność nerek oraz pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np.: przed lub po dużych zabiegach chirurgicznych (patrz punkt 4.3).

W takich przypadkach, podczas stosowania diklofenaku, jako środek ostrożności, zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia zwykle powoduje powrót do stanu sprzed leczenia.

Inne uwagi
Dicloberl 75 mg/3 ml można stosować dopiero po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:
- w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu porfiryn (np. ostrej porfirii przerywanej),
- u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi takimi jak układowy toczeń rumieniowaty (SLE) i w mieszanej chorobie tkanki łącznej (wydaje się, iż pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie niektórych działań niepożądanych np. jałowego zapalenia opon mózgowych, patrz punkt 4.8).

Staranne monitorowanie przez lekarza (gotowość do interwencji w nagłym przypadku) jest konieczne w szczególności:
- u pacjentów chorujących na astmę, z katarem siennym, polipami nosa lub przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, lub przewlekłymi infekcjami układu oddechowego (szczególnie gdy objawy są podobne do objawów alergicznego nieżytu nosa), ponieważ u takich pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Mogą one wystąpić w postaci napadów astmy (tak zwana astma aspirynowa), obrzęku naczynioruchowego (Quinckego) lub pokrzywki;

- u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na inne substancje, np. z reakcjami skórnymi, świądem lub pokrzywką, gdyż istnieje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości również po zastosowaniu produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml.

Podczas stosowania diklofenaku pozajelitowo zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową, ponieważ objawy mogą nasilić się.

Nie należy wstrzykiwać produktu Dicloberl 75 mg/3 ml w obszar objęty stanem zapalnym lub infekcją.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji wykonywania wstrzyknięcia domięśniowego w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, które mogą powodować osłabienie mięśni, porażenie mięśni, niedoczulicę, embolia cutis medicamentosa (zespół Nicolaua) i martwicę w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadko mogą wystąpić ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny). Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml należy przerwać stosowanie produktu leczniczego, a odpowiednie leczenie objawowe powinno być wdrożone przez fachowy personel. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcję 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.

Diklofenak może okresowo hamować agregację płytek. Z tego powodu należy uważnie monitorować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

Podobnie jak inne NLPZ, ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne, diklofenak może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia. Bardzo rzadko opisywano zaostrzenie zapaleń wywołanych zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) w relacji czasowej z układowym zastosowaniem NLPZ. Istnieje możliwy związek tych zaburzeń z mechanizmem działania NLPZ.

Jeśli objawy infekcji wystąpią lub ulegną nasileniu podczas stosowania produktu Dicloberl 75 mg/3 ml, pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Należy sprawdzić, czy istnieje wskazanie do leczenia przeciwinfekcyjnego/antybiotykoterapii.

Podczas długotrwałego podawania diklofenaku wymagane jest regularne monitorowanie wskaźników czynności wątroby i czynności nerek oraz morfologii krwi.

Podczas długotrwałego podawania leków przeciwbólowych może wystąpić ból głowy, którego nie wolno leczyć zwiększając dawki tych leków.

Generalnie nawykowe stosowanie leków przeciwbólowych, szczególnie połączeń kilku czynnych substancji o działaniu przeciwbólowym, może powodować nieodwracalne uszkodzenie nerek, związane z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia spowodowana lekami przeciwbólowymi).

Podczas jednoczesnego przyjmowania alkoholu w czasie stosowania leków z grupy NLPZ mogą wystąpić związane z działaniem substancji czynnej działania niepożądane szczególnie te dotyczące przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

W celu uzyskania informacji dotyczących wpływu na płodność kobiet, patrz punkt 4.6.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 105 mg alkoholu w każdej ampułce. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u kobiet w ciąży lub karmiących z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Glikol propylenowy
Ten produkt leczniczy zawiera 600 mg glikolu propylenowego w każdej ampułce.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej ampułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki z grupy NLPZ, łącznie z pochodnymi kwasu salicylowego:
Jednoczesne podawanie kilku leków z grupy NLPZ z powodu działania synergistycznego może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia. Z tego powodu jednoczesne stosowanie diklofenaku i innych leków z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Digoksyna, fenytoina, lit:
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml i digoksyny, fenytoiny lub litu może zwiększać stężenie tych leków w osoczu. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu w surowicy. Zalecane jest monitorowanie stężenia digoksyny lub fenytoiny w surowicy.

Leki moczopędne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści angiotensyny II:
NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowych (leków beta-adrenolitycznych, inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II). Dlatego też należy okresowo kontrolować ciśnienie tętnicze.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II z lekiem, który powoduje zahamowanie cyklooksygenazy może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, łącznie z ciężką niewydolnością nerek, zwykle odwracalną. W związku z tym podane powyżej leki należy podawać ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać i rozważyć kontrolę czynności nerek bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w dalszym jego toku.

W wyniku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml oraz leków oszczędzających potas (takich jak leki moczopędne oszczędzające potas) jak również innych leków takich jak takrolimus, trimetoprim może wystąpić hiperkaliemia. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas równoczesnego stosowania tych leków.

Kortykosteroidy:
Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):
Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Metotreksat:

Diklofenak może zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, zwiększając tym samym jego stężenie we krwi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Dicloberl 75 mg/3 ml w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i może wystąpić zwiększenie toksyczności działania tej substancji.

Cyklosporyna:
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (jak diklofenak) mogą zwiększyć działanie nefrotoksyczne cyklosporyny ze względu na wpływ na prostaglandyny nerkowe. W związku z tym diklofenak powinien być podawany w dawkach mniejszych niż u pacjentów nie otrzymujących cyklosporyny.

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe:
Należy zachować ostrożność, ponieważ jednoczesne stosowanie może nasilać działanie przeciwpłytkowych i przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).
Należy zachować ostrożność, ponieważ jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia.
Wprawdzie badania kliniczne nie świadczą o tym, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

Probenecyd:
Produkty lecznicze, które zawierają probenecyd, mogą opóźniać wydalanie diklofenaku.

Leki przeciwcukrzycowe:
Badania kliniczne wykazały, że diklofenak może być podawany razem z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika) bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednakże wystąpiły pojedyncze przypadki zarówno działania hipoglikemizującego jak i hiperglikemizującego, które spowodowały konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych w trakcie leczenia diklofenakiem. Dlatego w przypadku jednoczesnego leczenia tymi lekami zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności.

Chinolony przeciwbakteryjne:
Istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu drgawek po jednoczesnym zastosowaniu chinolonów i leków z grupy NLPZ.

Kolestypol i kolestyramina:
Te leki mogą spowodować opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku. Dlatego zaleca się podawanie diklofenaku co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po podaniu kolestypolu lub kolestyraminy.

Silne inhibitory CYP2C9:
Zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu diklofenaku z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak sulfinpirazon i worykonazol) ze względu na możliwość znacznego zwiększenia stężenia i ekspozycji na diklofenak w wyniku hamowania metabolizmu diklofenaku.

Tenofowir:
Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny w osoczu. W związku z tym czynność nerek powinna być monitorowana w celu kontroli potencjalnego synergicznego wpływu na czynność nerek.

Deferazyroks:
Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy. Wymagane jest ścisłe monitorowanie kliniczne pacjentów, gdy stosuje się deferazyroks łącznie z tą grupą leków.

Mifepriston:
Ze względu na teoretyczne ryzyko, że inhibitory syntezy prostaglandyn mogą zmienić skuteczność mifepristonu, nie należy stosować NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifepristonu. Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne stosowanie NLPZ w dniu podania prostaglandyn nie ma negatywnego wpływu na działanie mifepristonu lub prostaglandyn na dojrzewanie szyjki macicy i kurczliwość macicy oraz nie zmniejsza skuteczności klinicznej farmakologicznego przerwania ciąży.

Pemetreksed:
Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zmniejszyć eliminację pemetreksedu, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania wyższych dawek NLPZ. Pacjentom z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/minutę), nie należy podawać jednocześnie pemetreksedu z lekami z grupy NLPZ na 2 dni przed i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Działanie hamujące syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu lub płodu. Dane z badań farmakoepidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz zaburzeń budowy serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko powstania zaburzeń budowy serca zwiększa się od wartości mniejszej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu się jaja płodowego oraz śmiertelność embrionu lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego.

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, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać diklofenaku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli diklofenak jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i 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 diklofenaku.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn, mogą działać na płód w następujący sposób:
- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

u matki i noworodka pod koniec ciąży mogą prowadzić do:
- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Tak jak inne NLPZ, diklofenak przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Aby uniknąć działań niepożądanych u niemowlęcia, nie należy stosować diklofenaku w okresie karmienia piersią.

Płodność
Stosowanie produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml może niekorzystnie wpływać na płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub, które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ponieważ w czasie stosowania dużych dawek produktu leczniczego Dicloberl 75 mg/3 ml mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie i zawroty głowy, w pojedynczych przypadkach zdolność do reagowania, zdolność do kierowania pojazdami i obsługiwania maszyn może być ograniczona. Odnosi się to zwłaszcza do sytuacji, kiedy produkt leczniczy jest przyjmowany w połączeniu z alkoholem. Pacjenci, u których występują takie objawy, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Uwaga:
Zawarty w produkcie Dicloberl 75 mg/3 ml glikol propylenowy może powodować objawy takie jak po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:

Bardzo często:	≥ 1/10
Często:	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często:	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko:	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko:	< 1/10 000
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Występowanie następujących działań niepożądanych produktu leczniczego zależy przede wszystkim od zastosowanej dawki i różni się osobniczo. Przedstawione poniżej działania niepożądane obejmują również działania niepożądane odnotowane podczas stosowania innych postaci diklofenaku, stosowanych krótko- lub długotrwale.

Obserwowano działania niepożądane mające charakter zaburzeń żołądka i jelit. Zgłaszano występowanie np. nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, niestrawności, bólów brzucha po podaniu produktu leczniczego (patrz również punkt 4.4). Mogą wystąpić smoliste stolce, krwawe wymioty, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami prowadzące do zgonu, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Szczególnie ryzyko występowania krwawienia z przewodu pokarmowego zależy od wielkości zastosowanej dawki i czasu trwania leczenia.
Po podaniu produktu leczniczego zgłaszano również zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna.
Opisywano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca związane z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i w leczeniu długotrwałym, zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko:	zaostrzenie zapaleń wywołanych zakażeniem, objawy jałowego zapalenia opon mózgowych tj. sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub zaburzenia świadomości; ropień w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	zaburzenia krwiotworzenia (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza), niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka i świąd
Niezbyt często:	pokrzywka
Rzadko:	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym zwężenie dróg oddechowych, niewydolność oddechowa, przyspieszone bicie serca, niedociśnienie tętnicze i wstrząs)
Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy); alergiczne zapalenie naczyń i zapalenie płuc
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko:	zaburzenia psychotyczne, depresja, niepokój, bezsenność, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: ból głowy, zawroty głowy, uczucie oszołomienia lub zamroczenia (pustki w głowie), pobudzenie, drażliwość lub senność
Bardzo rzadko:	zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci, dezorientacja, drgawki, drżenie, udar mózgu
Zaburzenia oka	
Bardzo rzadko:	zaburzenia widzenia (niewyraźne i podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Bardzo rzadko:	szumy uszne, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko:	kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał serca
Częstość nieznana:	zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko:	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	astma (w tym duszność)

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka, jak również niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która w wyjątkowych przypadkach może powodować niedokrwistość, niestrawność, wzdęcia, ból brzucha, anoreksja, jak również choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy (z ryzykiem wystąpienia krwawienia i perforacji)
Niezbyt często:	krwawe wymioty, smoliste stolce lub krwawe biegunki
Rzadko:	zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko:	zapalenie jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), zapalenie języka, uszkodzenie przełyku, dolegliwości w dolnej części brzucha jak zapalenie okrężnicy (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy lub zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna), zaparcia, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń w jelitach
Częstość nieznana:	niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długoterminowego leczenia, zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez (bardzo rzadko mające piorunujący przebieg, nawet bez objawów prodromalnych)
Rzadko:	zaburzenia czynności wątroby
Bardzo rzadko:	martwica wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	łysienie
Bardzo rzadko:	wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, plamica (także plamica alergiczna) i wykwity pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczające zapalenie skóry
Częstość nieznana:	Rumień trwały, uogólniona pęcherzowa utrwalona wysypka polekowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	powstawanie obrzęków, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniem czynności nerek.
Bardzo rzadko:	uszkodzenie nerek (śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek), któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek, białkomocz i (lub) krwiomocz; zespół nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.
Rzadko:	obrzęk
Częstość nieznana:	martwica w miejscu wstrzyknięcia, embolia cutis medicamentosa (zespół Nicolaua)
Inne możliwe działania niepożądane	
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości ze względu na alkohol benzylowy

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 181C
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 przedawkowania
Brak charakterystycznych objawów klinicznych wynikających z przedawkowania diklofenaku. Objawami przedawkowania mogą być zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego np.: bóle głowy, zawroty głowy, uczucie oszołomienia i utrata przytomności (u dzieci także drgawki miokloniczne), jak również bóle brzucha, nudności, wymioty. Dodatkowo może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek. Może wystąpić nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, depresja oddechowa i sinica.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania
Nie istnieje swoiste antidotum.

Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia NLPZ, w tym diklofenakiem, polega głównie na zastosowaniu leczenia podtrzymującego i objawowego. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań, jak niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia przewodu pokarmowego i depresja oddechowa.
Specjalne środki zaradcze takie jak wymuszona diureza, dializa czy przetaczanie krwi nie są pomocne w usuwaniu NLPZ, w tym diklofenaku, z organizmu ze względu na dużą zdolność do wiązania z białkami i znaczny metabolizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne
Pochodne kwasu octowego i podobne substancje
Kod ATC: M01AB05

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który hamuje syntezę prostaglandyn, co wykazano w standardowych modelach doświadczalnych zapalenia u zwierząt. U ludzi diklofenak zmniejsza ból związany z zapaleniem, obrzęk i gorączkę. Diklofenak hamuje także agregację płytek wywołaną ADP i kolagenem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Diklofenak podany domięśniowo w dawce 75 mg wchłania się natychmiast i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie 10 - 20 minut.

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza wynosi około 99%.
Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie osiąga maksymalne stężenie w ciągu 2 do 4 godzin po uzyskaniu maksymalnego stężenia w osoczu. Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego jest 3 razy dłuższy niż w osoczu. Stężenie substancji czynnej w płynie maziówkowym jest wyższe niż w osoczu po 12 godzinach od podania i pozostaje wyższe do 12 godzin.

Metabolizm
Podany doustnie diklofenak podlega intensywnemu efektowi pierwszego przejścia i tylko 35 – 70% wchłoniętej substancji czynnej przechodzi do krążenia pozawątrobowego w postaci niezmienionej. Natomiast po wstrzyknięciu domięśniowym diklofenaku brak efektu pierwszego przejścia.

Eliminacja
Około 30% substancji czynnej jest wydalane w postaci metabolitów z kałem.
Po zmetabolizowaniu w wątrobie (hydroksylacja i sprzęganie) około 70% dawki jest wydalane przez nerki w postaci farmakologicznie nieaktywnych metabolitów.
Okres półtrwania w fazie eliminacji leku jest w dużym stopniu niezależny od czynności wątroby i nerek, i wynosi około 2 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka poza ryzykiem opisanym w rozdziałach niniejszej charakterystyki. Przewlekła toksyczność diklofenaku wykazana w badaniach na zwierzętach dotyczyła głównie uszkodzeń i owrzodzeń przewodu pokarmowego. W 2-letnim badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano diklofenak wykazano zależne od dawki nasilenie zwężenia naczyń wieńcowych w wyniku zmian zakrzepowych.

W doświadczalnych badaniach wpływu na rozród u zwierząt, diklofenak powodował hamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia zagnieżdżenia się i wczesnego rozwoju embrionu u szczurów. Diklofenak wydłużał czas trwania ciąży i czas trwania porodu. Embriotoksyczne działanie diklofenaku badano u trzech gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików). Śmierć płodu i opóźnienie wzrastania występowały po podaniu dawek toksycznych także dla matek. Dostępne dane wskazują na brak teratogennego działania diklofenaku. Dawki mniejsze od dawek toksycznych dla matek nie miały wpływu na rozwój potomstwa po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Alkohol benzylowy
Acetylocysteina
Mannitol
Sodu wodorotlenek (roztwór 1N)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml ampułki z bezbarwnego szkła typu I, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 1 ampułka lub 5 ampułek.
Wielkość opakowania szpitalnego: 30, 150, 300, 600, 1200 ampułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24412

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2025