

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Наклофен**

**(Naklofen)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* диклофенак;

3 мл розчину (1 ампула) містять диклофенаку натрію – 75 мг;

*допоміжні речовини:* спирт бензиловий, пропіленгліколь, натрію метабісульфіт (Е 223), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин від безбарвного до злегка жовтого кольору практично без механічних домішок.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Диклофенак. Код АТХ М01А В05.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Наклофен – нестероїдний препарат з вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази). Диклофенак натрію *in vitro* в концентраціях, еквівалентних тим, які були досягнуті у людини, не пригнічує біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині. Якщо препарат застосовувати одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, Наклофен суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості препарату зумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується вираженим зменшенням ознак та симптомів: болю у стані спокою та під час руху, вранішньої скутості та набряку суглобів і покращення їх функцій. При посттравматичних та післяопераційних станах із наявністю запалення Наклофен також полегшує біль та набряки.

#### *Фармакокінетика.*

## *Абсорбція*

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція починається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно  $2,558 \pm 0,968$  мкг/мл ( $2,5$  мкг/мл  $\equiv$   $8$  мікромоль/л), досягається приблизно через 20 хвилин. Об'єм абсорбції лінійно пропорційний до величини дози.

У разі, якщо 75 мг диклофенаку вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середня максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно  $1,875 \pm 0,436$  мкг/мл ( $1,9$  мкг/мл  $\equiv$   $5,9$  мікромоль/л). Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. На відміну від відповідних результатів перорального застосування, у разі застосування препарату у вигляді супозиторіїв або внутрішньом'язового введення концентрація у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення максимальних рівнів.

## *Біодоступність*

Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення, тому що цей шлях дає змогу уникнути метаболізму першого проходження через печінку.

## *Розподіл*

99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами, головним чином з альбуміном (99,4 %).

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальна концентрація встановлюється через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення з синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку у синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі крові і залишається вищою протягом періоду до 12 годин.

Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці в однієї жінки, яка годувала груддю. Передбачувана кількість препарату, що проникає в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна 0,03 мг/кг/добу.

## *Метаболізм*

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином - шляхом одноразового та багаторазового гідроксилування та метоксилування, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість з яких перетворюється у кон'югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є біологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж для диклофенаку.

## *Виведення*

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові становить 1-2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми - 1-3 години. Приблизно 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої

речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч з фекаліями.

### Спеціальні групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Не спостерігалось ніякої різниці в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату залежно від віку пацієнта, окрім того, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалось у молодих здорових добровольців.

#### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

У пацієнтів із порушеннями функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. За умов кліренсу креатініну менше 10 мл/хв рівні гідроксиметаболітів у плазмі крові приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

#### *Пацієнти із захворюваннями печінки*

У пацієнтів із хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки кінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у пацієнтів без захворювання печінки.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, остеоартрити, спондилоартрити, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної колік;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

Препарат при введенні у вигляді внутрішньовенних інфузій призначений для лікування або профілактики післяопераційного болю.

# ***Протипоказання.***

- Відома гіперчутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту/назальних поліпів, або симптомів, подібних до алергії.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).
- Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.

У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

## ***Тільки щодо внутрішньовенного застосування.***

- Одночасне застосування НПЗЗ або антикоагулянту (в тому числі низьких доз гепарину).
- Наявність в анамнезі геморагічного діатезу, підтверджена або підозрювана

цереброваскулярна кровотеча в анамнезі.

- Операції, пов'язані з високим ризиком кровотечі.
- Бронхіальна астма в анамнезі.
- Помірне або тяжке порушення функції нирок (креатинін сироватки крові > 160 мкмоль/л).
- Гіповолемія або зневоднення з будь-яких причин.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням препарату Наклофен, розчину для ін'єкцій, та/або інших лікарських форм диклофенаку.

*Літій:* за умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів літію у сироватці крові.

*Дигоксин:* за умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби:* як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) можуть призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати з обережністю, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок на початку супутньої терапії та регулярно після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ внаслідок збільшення ризику нефротоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

*Препарати, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

*Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), та кортикостероїди.* Одночасне введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та

антикоагулянти одночасно.

Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС може підвищити ризик кровотечі у травному тракті.

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. Такі стани потребують моніторингу рівня глюкози в крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.

*Колестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. Слід дотримуватися обережності при призначенні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

*Циклоспорин.* Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на простагландини нирок. У зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують циклоспорин.

*Такролімус.* При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітору кальциневрину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують такролімус.

*Антибактеріальні хінолони.* Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів як з наявністю, так і з відсутністю в анамнезі епілепсії або судом. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

*Фенітоїн.* При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв'язку з очікуваним збільшенням експозиції фенітоїну.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, зменшити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

*Міфепристон.* НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

*Пробенецид.* Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть затримувати виведення диклофенаку.

*Індуктори CYP2C9.* Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного збільшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

## **Особливості застосування.**

### *Загальні*

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю (полегшення) симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та шлунково-кишкові та серцево-судинні ризики нижче).

Слід уникати застосування препарату Наклофен із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і можливості розвитку додаткових побічних ефектів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід бути обережними при призначенні диклофенаку пацієнтам віком від 65 років. Зокрема пацієнтам літнього віку зі слабким здоров'ям та пацієнтам із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових анастоматичних кровотеч. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при призначенні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій.

Впливи НПЗЗ на нирки включають затримку рідини із набряками та/або артеріальною гіпертензією. Через це диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції серця та іншими станами, що сприяють затримці рідини. Також слід дотримуватися обережності у пацієнтів, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

У рідкісних випадках, як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса,

серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає у поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям диклофенак, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

### *Реакції в місці ін'єкції*

Необхідно суворо дотримуватися інструкцій щодо внутрішньом'язової ін'єкції, щоб уникнути небажаних реакцій у місці ін'єкції, які можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпестезії, емболії шкіри (синдром Ніколау) та некрозу у місці ін'єкції.

Повідомлялося про випадки виникнення реакції у місці ін'єкції після внутрішньом'язового введення диклофенаку, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію шкіри, також відому як синдром Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). Для внутрішньом'язового введення диклофенаку слід використовувати відповідну голку техніку ін'єкції.

### *Вплив на травну систему*

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров'ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування, з або без попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які застосовують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідний ретельний медичний нагляд; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій збільшується з підвищенням доз НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів з виразкою в анамнезі, зокрема ускладненою кровотечею або перфорацією.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій у разі застосування НПЗЗ, особливо таких як шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також пацієнтів, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які, імовірно, підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті).



Застереження також потрібні для пацієнтів, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад АСК) або СІЗЗС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ретельне медичне спостереження та особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам з виразковим колітом або хворобою Крона, оскільки їх стан може погіршитися.

#### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти*

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності помірного ступеня тяжкості необхідний відповідний моніторинг та консультації, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане із незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію, особливо якщо тривалість терапії перевищує 4 тижні.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі необхідності застосування можливе тільки після ретельної оцінки ризику/користі та лише у дозах до 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність контролю появи симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть виникнути без попередження. У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.

#### *Вплив на гематологічні показники*

При тривалому застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

Як і інші НПЗЗ, Наклофен може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за пацієнтами з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

### *Вплив на печінку*

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо диклофенак необхідно призначати пацієнтам з порушеннями функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ферментів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування як застережний захід слід призначати регулярне спостереження за функцією печінки.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання) – застосування диклофенаку слід припинити.

Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, були рідкісні повідомлення про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю та фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках призводили до летальних наслідків.

У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо диклофенак слід застосовувати пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

### *Вплив на нирки*

Завдяки важливості простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто призводить до набряків та артеріальної гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомляли про затримку рідини та набряки, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, які суттєво впливають на функцію нирок, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-яких причин, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

### *Вплив на шкіру*

У зв'язку з застосуванням НПЗЗ дуже рідко повідомляли про серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування.

Застосування диклофенаку необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

### *Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини.*

У пацієнтів із СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися

підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

### *Астма в анамнезі*

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше, ніж в інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків/анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, що проявляються шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗП можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

### *Особливі застереження щодо неактивних інгредієнтів*

Спирт бензиловий: не застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років.

Метабісульфіти можуть спричинити реакції алергічного типу, включаючи анафілактичні симптоми та бронхоспазм у чутливих людей, особливо у тих, хто має в анамнезі астму та алергію.

Натрій: містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію/дозу, тобто практично вільний від натрію.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

За відсутності абсолютної потреби не можна застосовувати диклофенак жінкам, які планують вагітність, або у I і II триместрі вагітності. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути незабаром після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування. Крім того, були повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі, яке у більшості з яких зникло після припинення лікування. Таким чином, протягом I та II триместру вагітності диклофенак можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо.

Може бути доцільний допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після дії диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. При виявленні олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки застосування диклофенаку слід припинити.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних

вад був збільшений з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення функцій нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном (див. вище);

Вплив наприкінці вагітності на матір і новонародженого:

- можливі подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, Наклофен протипоказаний у III триместрі вагітності.

#### Період годування груддю

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим, диклофенак не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

#### Фертильність

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми з зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни диклофенаку.

На підставі даних досліджень у тварин неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Релевантність цих даних для людини не встановлена.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Наклофен виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втома, не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

# Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи цілі лікування кожного окремого пацієнта.

Препарат Наклофен, розчин для ін'єкцій, не застосовувати більше 2 днів; у разі необхідності лікування можна продовжити препаратом Наклофен в іншій лікарській формі (таблетки або супозиторії).

## *Внутрішньом'язова ін'єкція*

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватись таких правил.

Доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула) на добу, яку слід вводити шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза. У тяжких випадках (наприклад коліки), добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримують інтервал у кілька годин (по 1 ін'єкції в кожену сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Наклофен (наприклад таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням 1 ампули 75 мг, дозу вводити при можливості одразу ж після застосування супозиторіїв по 100 мг у той же самий день (у разі необхідності). Загальна добова доза не має перевищувати 175 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування препарату Наклофен для лікування нападів мігрені більш ніж 1 день.

## *Внутрішньовенні інфузії*

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Наклофен слід розвести у 100–500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Обидва розчини потрібно буферизувати розчином бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %). Використовувати можна тільки прозорі розчини.

Наклофен, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болісної ін'єкції.

Рекомендовані *два альтернативні режими дозування* препарату Наклофен, розчину для ін'єкцій:

- для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю необхідно вводити розчин по 75 мг безперервно від 30 хвилин до 2 годин; у разі необхідності лікування можна повторити через 4–6 годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг на добу;
- для профілактики післяопераційного болю через 15 хвилин – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25–50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

### *Пацієнти літнього віку*

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика диклофенаку не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗЗ слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози та обстежувати пацієнтів щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендована максимальна добова доза препарату Наклофен становить 150 мг.

### *Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику*

Диклофенак протипоказаний пацієнтам із встановленою застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій та/або порушенням мозкового кровообігу (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід призначати диклофенак лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Порушення функції нирок*

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальних досліджень з участю пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводили, тому надання рекомендацій щодо коригування дози неможливе. Слід з обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Порушення функції печінки*

Застосування диклофенаку протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальних досліджень з участю пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводили, тому надання рекомендацій щодо коригування дози неможливе. Слід з обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Не рекомендується змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

### *Діти.*

Наклофен у формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку не існує. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

*Лікування.* Лікування симптоматичне. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування слід призначати з приводу таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, розлади шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання.

Малоймовірно, що такі специфічні заходи, як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення з організму НПЗП, включаючи диклофенак, через зв'язування в значній мірі з білками та інтенсивний метаболізм.

Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи.

### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час застосування диклофенаку, класифіковані в наступні групи згідно з їх частотою: дуже часто > 1/10; часто > 1/100, < 1/10; нечасто > 1/1000, < 1/100; рідко > 1/10000, < 1/1000; дуже рідко < 1/10000; частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із короткостроковим і довготривалим застосуванням.

*З боку крові та лімфатичної системи:*

- дуже рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:*

- рідко: гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та шок);

- дуже рідко: ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні розлади:*

- дуже рідко: дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість та інші психічні розлади.

*З боку нервової системи:*

- часто: головний біль, запаморочення;

- рідко: сонливість, втома;

- дуже рідко: парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад смаку, порушення мозкового кровообігу;

- частота невідома: сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

#### *З боку органів зору:*

- дуже рідко: розлад зору, затуманення зору, диплопія;

- частота невідома: неврит зорового нерва.

#### *З боку органів слуху та лабіринту:*

- часто: вертиго;

- дуже рідко: дзвін у вухах, порушення слуху.

#### *З боку серця:*

- нечасто\*: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда.

\*частота відображає дані довготривалого лікування високими дозами (150 мг/добу).

- частота невідома: синдром Коуніса.

#### *З боку судин:*

- часто: артеріальна гіпертензія

- дуже рідко: артеріальна гіпотензія, васкуліт.

#### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:*

- рідко: астма (включаючи диспное);

- дуже рідко: пневмоніт.

#### *З боку травної системи:*

- часто: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія;

- рідко: гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника з кровотечею або без, гастроінтестинальним стенозом або перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту;

- дуже рідко: коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит,

- частота невідома: ішемічний коліт.



### *Гепатобіліарні розлади:*

- часто: збільшення рівня трансаміназ;
- рідко: гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки;
- дуже рідко: миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

### *З боку шкіри та підшкірних тканин:*

- часто: висипання;
- рідко: кропив'янка;
- дуже рідко: бульозне висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, у т.ч. алергічна, пурпура Шенляйна-Геноха, свербіж.

### *З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

- часто: затримка рідини та набряки;
- дуже рідко: гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки.

### *Загальні порушення та стан місця введення препарату:*

- часто: реакція у місці ін'єкції, біль, затвердіння;
- рідко: набряк, некроз у місці ін'єкції;
- дуже рідко: абсцес у місці ін'єкції;
- частота невідома: медикаментозна емболія шкіри (синдром Ніколау).

### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

- дуже рідко: імпотенція.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркт міокарда або інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

### *Зорові порушення*

Такі зорові порушення як порушення зору, погіршення зору і диплопія є ефектами класу НПЗП і, як правило, є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Якщо виникають тяжкі небажані реакції, лікування слід припинити.

Звіт про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Не рекомендується змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

**Упаковка.**

По 3 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.