

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОФЕНАК-ЗДОРОВ'Я

(DICLOFENAC-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

1 мл розчину містить диклофенаку натрію 25 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), маніт (Е 421), пропіленгліколь, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки. Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Диклофенак натрію – нестероїдна сполука 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 застосовують одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, він суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

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

У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середня C_{max} у плазмі становить приблизно $1,875 \pm 0,436$ мкг/мл ($1,9$ мкг/мл = $5,9$ мкмоль/л). Коротший період інфузії призводить до вищої C_{max} , 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.

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

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

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де C_{max} встановлюється через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний $T_{1/2}$ із 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 потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна 0,03 мг/кг/добу.

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

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення \pm SD). Термінальний $T_{1/2}$ у плазмі крові становить 1-2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий $T_{1/2}$ з плазми – 1-3 години. Приблизно 60 % введеної дози виводиться із 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 із фекаліями.

Літні пацієнти. Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалось, окрім того, що у пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалось у молодих здорових добровольців.

Пацієнти із 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 креатиніну менше ніж 10 мл/хв рівні гідроксиметаболітів у плазмі крові приблизно у 4 рази вищі, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

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

Клінічні характеристики.

Показання. Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних і дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого

спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму;

- гострих нападів подагри;
- ниркової і 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.

- Підвищена чутливість до компонентів препарату, натрію метабісульфіту.
- 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 епізодів встановленої виразки або кровотечі).
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (кліренс креатиніну <15 мл/хв/1,73 м²).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- 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, перенесли інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.

Тільки щодо внутрішньовенного застосування.

- Одночасне застосування НПЗЗ або антикоагулянту (у т. ч. 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 ниркової функції (креатинін сироватки крові >160 мкмоль/л).
- Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку натрію у вигляді розчину для ін'єкцій і/або інших лікарських форм диклофенаку.

Літій, дигоксин. При одночасному застосуванні диклофенак може збільшувати концентрацію літію і дигоксину у плазмі крові, тому рекомендується контролювати їх рівень у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками або антигіпертензивними засобами (β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнтам, особливо літнього віку, слід перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії і на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ унаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

Препарати, що 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.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі. Хоча немає даних про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримували диклофенак та антикоагулянти одночасно.

Тому для впевненості, що ніякі зміни у дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

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

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

Антидіабетичні препарати. Існують дані, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу, що потребують зміни дозування

антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. При таких станах необхідний моніторинг рівня глюкози у 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 із вже існуючими порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату у ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. При введенні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки може зростати концентрація метотрексату у крові і збільшуватися токсичність цієї речовини. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції при наявності НПЗЗ.

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

Такролімус. При застосуванні НПЗЗ із такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітора кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів і 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 питання про 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.

Колестипол і 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.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, знизити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівень глікозидів у плазмі крові.

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

Інгібітори CYP2C9. Рекомендується бути обережними при спільному застосуванні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад, із вориконазолом), оскільки це може призвести до значного збільшення C_{max} і AUC диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Індуктори CYP2C9. Необхідно бути обережними при спільному застосуванні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад, із рифампіцином). Це може призвести до значного збільшення концентрації у плазмі крові та AUC диклофенаку.

Особливості застосування. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози препарату протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

Слід уникати застосування препарату із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і можливість розвитку додаткових побічних ефектів.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, у т. ч. анафілактичні/анафілактоїдні. 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 в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Як і інші НПЗЗ, препарат завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Вплив на травну систему. При застосуванні всіх 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 як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Застосування НПЗЗ, включно з диклофенаком, може бути пов'язане з підвищенням ризику «неспроможності анастомозу». Необхідне ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні диклофенаку, як і всіх НПЗЗ, після проведення хірургічних втручань на органах шлунково-кишкового тракту. 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 кишечнику, кровотечі або перфорації в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій вищий при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації.

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

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

Для таких пацієнтів, а також для хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, які, ймовірно, 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 пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні препарати,

що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або СІЗЗС.

Вплив на печінку. Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо препарат призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування препаратом як застережний захід необхідний регулярний нагляд 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 препарату слід припинити.

Перебіг захворювань, таких як гепатит, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо препарат застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки. Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомляли про затримку рідини і набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, і пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру. У зв'язку із застосуванням диклофенаку дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла та генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання. Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Реакції у місці ін'єкції. Повідомлялося про реакції у місці ін'єкції після введення диклофенаку внутрішньом'язово, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію, також відому як синдром Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід дотримуватись відповідного вибору голки та техніки ін'єкцій.

Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини. У пацієнтів зі СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Серцево-судинні і цереброваскулярні ефекти. Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом якомога коротшого періоду та у

найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати препарат пацієнтам віком від 65 років.

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії і/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідним є проведення відповідного моніторингу і надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням диклофенаку, були зареєстровані випадки затримки рідини і набряків.

Існують дані, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане із незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій і/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак слід лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом і палінням).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які можуть виникнути у будь-який час. У цьому випадку слід негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники. При тривалому застосуванні препарату рекомендується моніторинг аналізу крові.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими із порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Астма в анамнезі. У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, у пацієнтів із 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 аналгетиків/аналгетична астма), ангіоневротичний набряк або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак може спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів із бронхіальною астмою в анамнезі.

Фертильність у жінок. Застосування препарату може призвести до порушення фертильності у жінок, тому не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Слід розглянути питання про відміну препарату жінкам, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя.

Натрію метабісульфіт (E 223), який входить до складу препарату, рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення лікування. У I і II триместрах вагітності препарат можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода та лише у мінімальній ефективній дозі. Тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо. Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20-го тижня вагітності. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності і/або розвитку ембріона/плода. Існують дані про підвищений ризик викиднів і/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат та летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у т. ч. з боку серцево-судинної системи. Якщо препарат застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном (див. вище).

На матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

- 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, препарат протипоказаний під час III триместру вагітності.

Період годування груддю. Як і інші НПЗЗ, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, препарат не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Як і інші НПЗЗ, препарат може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендується жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування

препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтам, у яких під час лікування диклофенаком спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку нервової системи, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної, і застосовувати препарат у найменшій ефективній дозі протягом якомога коротшого проміжку часу, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта. Не застосовувати більше 2 днів. У разі необхідності лікування можна продовжити іншими лікарськими формами, що містять диклофенак.

Одна ампула призначена тільки для одноразового застосування. Розчин слід застосувати одразу ж після відкриття ампули. Будь-який невикористаний вміст необхідно утилізувати.

Внутрішньом'язова ін'єкція. З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно виконувати наступні правила. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та парестезії.

Доза зазвичай становить 1 ампулу 75 мг на добу шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими необхідно дотримуватись інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції у кожен сідницю). Як альтернативу 1 ампулу по 75 мг можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату (наприклад, із таблетками, супозиторіями) до загальної максимальної добової дози 150 мг.

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 (при необхідності). Загальна добова доза не повинна перевищувати 175 мг у перший день. Немає доступних даних щодо застосування препарату для лікування нападів мігрені більше, ніж один день.

Внутрішньовенні інфузії. Препарат не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії диклофенаку, залежно від необхідної її тривалості, слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, буферизованого розчином бікарбонату натрію для ін'єкції (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %, або відповідний об'єм іншої концентрації), що взятий зі щойно відкритого контейнера, вміст 1 ампули препарату. Застосовувати можна тільки прозорі розчини. Якщо у розчині є кристали або осад, для інфузії його застосовувати не можна.

Рекомендовані два альтернативні режими дозування препарату. Для лікування помірного і важкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин. У разі необхідності лікування можна повторити через кілька годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг протягом будь-якого періоду у 24 години.

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 (віком від 65 років). Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗЗ слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які зазвичай більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози препарату (див. також розділ «Особливості застосування»). Також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ.

Діти. Препарат у даній лікарській формі не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. 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 і ураження печінки.

Лікування. Протягом однієї 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. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції. Нижчезазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із введенням диклофенаку натрію за умов короткострокового і довготривалого застосування.

З боку крові і лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (у т. ч. гемолітична і апластична), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична та анафілактоїдна реакція (у т. ч. артеріальна гіпотензія і шок), ангіоневротичний набряк (у т. ч. набряк обличчя).

Психічні розлади: дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні жахи, дратівливість та інші психічні розлади.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт, сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

З боку органів зору: розлад зору, затуманення зору, диплопія, неврит зорового нерва.

З боку органів слуху і лабіринту: вертиго, дзвін у вухах, порушення слуху.

З боку серця: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, синдром Коуніса.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

Респіраторні, торакальні і медіастинальні порушення: астма (у т. ч. Диспное), пневмоніт.

З боку травної системи: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання із домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника з кровотечею, гастроінтестинальним стенозом із перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту; коліт (у т. ч. геморагічний коліт і загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (у т. ч. виразковий стоматит), глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: збільшення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки, миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірних тканин: шкірні висипання (у тому числі з частотою «невідомо»: фіксоване медикаментозне висипання, генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання), кропив'янка, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, ексfolіативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні порушення і порушення у місці введення препарату: реакція у місці ін'єкції, біль, затвердіння, набряк, медикаментозна емболія (синдром Ніколау), некроз у місці ін'єкції, абсцес у місці ін'єкції.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: імпотенція.

Існують дані про можливість підвищення ризику виникнення тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт), пов'язаних із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) і при тривалому застосуванні.

Зорові порушення. Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗЗ і зазвичай оборотні 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.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати препарат з іншими розчинами для ін'єкцій.

0,9 % розчин натрію хлориду і 5 % розчин глюкози без бікарбонату натрію у якості добавки становлять ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Інші розчини для інфузії не застосовувати.

Упаковка. По 3 мл в ампулах № 5 у коробці, № 5 у блістері в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.