

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДІКЛОСЕЙФ®**

**(DICLOSAFE®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* диклофенак (diclofenac);

1 супозиторій містить диклофенаку натрію 50 мг;

*допоміжна речовина:* твердий жир.

**Лікарська форма.** Супозиторії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, торпедоподібної форми.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A B05.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Диклофенак натрію – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що чинить виражену аналгетичну та протизапальну дію. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

*Фармакокінетика.*

### Всмоктування

Всмоктування є швидким, хоча відбувається повільніше, ніж при застосуванні таблеток із кишковорозчинним покриттям.

Після застосування супозиторіїв диклофенаку натрію в дозі 50 мг максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину, але максимальна концентрація на

одиницю дози становить приблизно 2/3 від концентрації, що досягається після застосування таблеток із кишковорозчинним покриттям (1,95 0,8 мкг/мл (1,9 мкг/мл = 5,9 мкмоль/л)).

### Біодоступність

Як і у разі застосування пероральних лікарських форм препарату, площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні парентеральної дози. Після багаторазового застосування препарату його фармакокінетика не змінюється. Кумуляції препарату не спостерігається за умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування.

### Розподіл

Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, головним чином з альбуміном – 99,4 %.

Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його  $C_{\max}$  досягається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Уявний період напіввиведення зі синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через 2 години після досягнення  $C_{\max}$  у плазмі крові концентрація диклофенаку в синовіальній рідині залишається вищою, ніж у плазмі крові; це явище спостерігається протягом 12 годин.

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

### Метаболізм

Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином – шляхом одноразового і багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

### Виведення

Загальний системний кліренс диклофенаку із плазми крові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення СВ). Кінцевий період напівжиття у плазмі крові становить 1-2 години. Період напівжиття у плазмі крові чотирьох метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Приблизно 60 % застосованої дози препарату виводиться зі сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактною молекулою та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

### Фармакокінетика в окремих груп хворих

#### *Пацієнти літнього віку*

Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату у плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових добровольців.

### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, які отримували терапевтичні дози препарату, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, з огляду на кінетику препарату після одноразового застосування. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі крові були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. Проте в кінцевому результаті всі метаболіти виводилися з жовчю.

### *Пацієнти із порушеннями функції печінки*

У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит.
- Больові синдроми з боку хребта.
- Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин.
- Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій.
- Гінекологічні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея та аднексит.
- Напади мігрені.
- Гострі напади подагри.
- Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, що супроводжуються болісним відчуттям, наприклад при фаринготонзиліті, отиті.

Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Активна форма пептичної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки/кровотечі або

рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремі епізоди встановленої виразки або кровотечі).

- III триместр вагітності.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- Проктит.
- Диклофенак натрію, як і інші НПЗЗ, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гострий риніт або поліпи в носі.

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

Нижчезазначені взаємодії включають такі, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді кишковорозчинних таблеток та/або в інших лікарських формах.

*Літій.* За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня літію у сироватці крові.

*Дигоксин.* За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби.* Як і у разі застосування інших НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад, із  $\beta$ -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, внаслідок 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 антитромбоцитарні засоби.* Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що жодних змін у дозуванні антикоагулянтів не потрібно, рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

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

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС).* Супутнє застосування НПЗЗ та CІЗЗС може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак може застосовуватися разом із пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичного ефекту. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що обумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози у крові.

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 в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні диклофенаку 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, застосовувалися з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції при застосуванні НПЗЗ.

*Циклоспорин.* Вплив диклофенаку, як і інших НПЗЗ, на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв'язку з цим диклофенак таким пацієнтам 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 інгібітора кальциневрину. У зв'язку з цим диклофенак таким пацієнтам слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують такролімус.

*Антибактеріальні хінолони.* Існують окремі дані щодо розвитку судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів з наявністю або з відсутністю у попередньому анамнезі епілепсії або судом. Таким чином, слід

проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолону пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

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

*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.

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

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

*Інгібітори CYP2C9.* Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад, із вориконазолом). Це може призвести до значного збільшення  $C_{\max}$  у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

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

## **Особливості застосування.**

### *Загальні*

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникнути в будь-який час під час застосування НПЗЗ незалежно від того, чи є вони ЦОГ-2-селективними, навіть за відсутності попереджувальних симптомів або схильності в анамнезі. Для того, щоб мінімізувати небажані ефекти, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу лікарського засобу Діклосейф® протягом найкоротшого періоду часу.

Плацебо-контрольовані дослідження вказали на підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чи цей ризик безпосередньо корелює зі селективністю ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ, все ще залишається невідомим.

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Діклосейф® зі системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними реакціями.

Оскільки дотепер відсутні порівняльні дані клінічних досліджень щодо довгострокового лікування зі застосуванням максимальної дози диклофенаку, можливість подібного підвищення ризику не може бути виключена. Доки не з'являться такі дані, перед застосуванням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку співвідношення користь-ризик у пацієнтів з клінічно підтвердженими коронарною хворобою серця, цереброваскулярними порушеннями, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курінням). Через

цей ризик слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу.

Необхідна обережність щодо застосування препарату пацієнтам віком від 65 років. Зокрема рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам з низькою масою тіла.

У рідкісних випадках при застосуванні диклофенаку, як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, у тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям лікарський засіб Діклосейф<sup>®</sup>, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудній клітці, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

#### *Вплив на шлунково-кишковий тракт*

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і які можливі в будь-який час у процесі лікування, при наявності або відсутності попереджувальних симптомів, або попереднього анамнезу серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. 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 лікарського засобу необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, пацієнтам зі симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у шлунково-кишковому тракті збільшується з підвищенням дози диклофенаку, і у хворих із виразкою в анамнезі, особливо з ускладненням у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту побічних реакцій на застосування НПЗЗ, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб знизити ризик такого токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами препарату.

Для таких пацієнтів, а також для тих, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин або інших лікарських засобів, які здатні підвищувати ризик небажаної дії на шлунково-кишковий тракт), слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії зі застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або СІЗЗС.

НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення неспроможності шлунково-кишкового анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні лікарського засобу Діклосейф<sup>®</sup> після операції

на шлунково-кишковому тракті.

### *Вплив на печінку*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, якщо лікарський засіб Діклосейф® призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися.

Це дуже часто виникало під час клінічних досліджень диклофенаку (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов'язані зі збільшенням граничних значень. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалось помірне підвищення (від  $\geq 3$  до  $< 8$  вище верхньої межі норми), тоді як частота значного підвищення ( $\geq 8$  разів вище верхньої межі норми) залишалася на рівні приблизно 1 %. У вищезазначених клінічних дослідженнях у 0,5 % пацієнтів підвищення рівня печінкових ферментів супроводжувалося клінічно вираженим ураженням печінки. Після припинення застосування диклофенаку рівень печінкових ферментів повертався до вихідного значення.

Під час довготривалого застосування диклофенаку як застережний захід призначається регулярний нагляд за функцією печінки. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та якщо клінічні симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування препарату Діклосейф® слід припинити.

Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, були отримані поодинокі повідомлення про тяжкі печінкові реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках були летальними.

Перебіг захворювань, таких як гепатит, можливий без продромальних явищ. Застереження необхідні у разі, якщо лікарський засіб Діклосейф® застосовують пацієнтам із печінковою порфірією через імовірність провокування нападу.

### *Вплив на нирки*

Завдяки важливості простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до набряків та артеріальної гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, 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, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам зі 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 функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

### *Вплив на шкіру*

У зв'язку зі застосуванням диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізоване бульозне фіксоване



медикаментозне висипання (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Діклосейф® необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, при ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Як і у разі застосування інших НПЗЗ, в окремих випадках можуть виникнути алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

#### *Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини*

У пацієнтів зі системним червоним вовчаком і змішаними захворюваннями сполучної тканини можливе підвищення ризику розвитку асептичного менінгіту.

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

Пацієнтам зі встановленим серцево-судинним захворюванням (наприклад, зі серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій) або неконтрольованою гіпертензією застосування диклофенаку зазвичай не рекомендується.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки і тільки в дозах до 100 мг на добу, якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів. 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.

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) і при тривалому лікуванні, може бути пов'язано з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних явищ (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Необхідно періодично оцінювати потребу пацієнта в полегшенні симптомів та відповідь на терапію, особливо якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів.

Пацієнти мають бути поінформовані про необхідність контролювати появу симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад, болю в грудній клітці, задишки, слабкості, нерозбірливого 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 усіх показників крові.

Диклофенак може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати

за пацієнтами із порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

### *Бронхіальна астма в анамнезі*

У пацієнтів із бронхіальною астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), із хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо таких, що пов'язані з алергічними, подібними до риніту, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗЗ, такі як загострення бронхіальної астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим щодо таких пацієнтів рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, такими як висипання, свербіж або кропив'янка.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму при застосуванні пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму або мають бронхіальну астму в анамнезі.

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

#### *Вагітність*

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 інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Доведено, що у тварин застосування інгібітора синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та смертності 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.

#### *Перший/другий триместр вагітності*

У першому та другому триместрах вагітності диклофенак можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Якщо диклофенак застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або вагітна у першому чи другому триместрі вагітності, доза препарату Діклосейф® повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

#### Олігогідрамніон/порушення функції нирок у новонароджених

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.

Допологовий моніторинг олігогідроамніону слід розглянути після впливу диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20-го тижня вагітності. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідроамніон.

### *Третій триместр*

Під час третього триместру вагітності застосування диклофенаку протипоказане.

Всі інгібітори синтезу простагландинів можуть:

- піддавати плід таким ризикам: серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією); порушення функції нирок (див. вище);
- піддавати мати і дитину таким ризикам: можливе подовження часу кровотечі – ефект інгібування агрегації тромбоцитів, який може спостерігатися навіть у дуже низьких дозах; інгібування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

### *Період годування груддю*

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим супозиторії диклофенаку не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля. Якщо лікування є життєво необхідним, слід перевести дитину на штучне вигодовування.

### *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 із зачаттям або проходять дослідження щодо безпліддя, слід розглянути доцільність відміни диклофенаку.

На підставі даних досліджень у тварин неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Значущість цих даних для людей незрозуміла.

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Супозиторії не слід ділити на частини, оскільки подібна зміна способу застосування препарату може призвести до порушення розподілу активної речовини.

Початкова доза зазвичай становить 100–150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75\*–100 мг на добу.

Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скрутості до застосування лікарського засобу вдень призначати диклофенак у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг).

При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг на добу. Початкова доза може бути 50-100 мг на добу, але при необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг на добу.

Застосування препарату слід розпочинати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати кілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Для лікування нападів мігрені курс починати в дозі 100 мг при прояві перших ознак початку нападу. У разі необхідності в той же день можуть бути застосовані такі супозиторії (100 мг диклофенаку). За необхідності у наступні дні лікування можна продовжити (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг, дозу розподілити на 2-3 застосування).

\* Застосовувати у відповідному дозуванні.

При лікуванні ювенільного ревматоїдного артрити добова доза може бути встановлена до 3 мг/кг, яка є максимальною добовою дозою і не повинна перевищувати 150 мг на добу. Дітям віком від 14 років можна призначати супозиторії по 50 мг.

#### *Пацієнти літнього віку*

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика диклофенаку не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, диклофенак потрібно застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, оскільки вони зазвичай більш схильні до розвитку побічних реакцій. Зокрема ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні диклофенаку.

#### *Порушення функції нирок*

Застосування диклофенаку протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів із порушеннями функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції печінки*

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

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів із порушеннями функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти.*

Діклосейф<sup>о</sup>, супозиторії по 50 мг, не застосовувати дітям віком до 14 років у зв'язку з високим вмістом у ньому діючої речовини. Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 14 років.

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити такі симптоми, як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, шум у вухах або судоми. Гостра ниркова недостатність та ураження печінки можливі у разі тяжкої інтоксикації.

#### *Лікування*

За необхідності проводять симптоматичне лікування. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування призначають з приводу таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, а також пригнічення дихання.

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

Протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, для дорослих пацієнтів потрібно розглянути можливість промивання шлунка протягом однієї 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.***

Категорія частоти побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (гемолітична анемія, апластична анемія), агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* рідко – гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*З боку психіки:* дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні жахи, психотичні розлади.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, втомлюваність; дуже рідко – парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт; частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

*З боку органів зору:* дуже рідко – зорові порушення, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху та лабіринту вуха:* часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – артеріальна гіпертензія; нечасто\* – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – васкуліт; частота невідома – синдром Коуніса.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* рідко – астма (включаючи задишку); дуже рідко – пневмоніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль в епігастральній ділянці, біль у животі, метеоризм, анорексія, зменшення апетиту; рідко – гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, гематемезис, мелена, геморагічна діарея, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастроінтестинальним стенозом чи перфорацією (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктит; дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит, загострення геморою.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, розлади печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, пурпура Шенлейна-Геноха, свербіж; частота невідома – фіксоване медикаментозне висипання, генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ураження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

*Загальні порушення і порушення в місці введення:* часто – подразнення у місці введення; рідко – набряк.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідко – імпотенція.

\*Показники частоти базуються на даних довгострокового застосування у високій дозі (150 мг на добу).

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту), пов'язаних зі 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, являються ефектами класу НПЗЗ і зазвичай є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, спричиняють розвиток візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе 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.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 5 супозиторіїв у стрипі. По 2 стрипи у картонній упаковці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

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

СП-289 (A), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.