

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОДЕВ®

(DICLODEV®)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

3 мл розчину містять 75 мг диклофенаку натрію (25 мг/мл);

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин, вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нестероїдний препарат із вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази). Простагландини відіграють провідну роль у виникненні запалення, болю та жару. 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, суттєво зменшується потреба в опіоїдах.

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 = 8 мкмоль/л), досягається приблизно через

20 хв. Об'єм абсорбції лінійно пропорційний величині дози.

У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять 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 = $5,9$ мкмоль/л). Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі крові, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи введення супозиторіїв концентрація диклофенаку у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення пікових рівнів. Після перорального або ректального застосування приблизно половина абсорбованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження»). Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального застосування.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

Біодоступність

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.

Розподіл

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

Уявний об'єм розподілу за розрахунками становить $0,12-0,17$ л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальна концентрація встановлюється через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення зі синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через дві години після досягнення 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.

Метаболізм

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 (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5-гідрокси-, 4',5-дигідрокси- та 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак), більшість із яких перетворюється у кон'югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є фармакологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж дія диклофенаку.

Виведення

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення $\pm$ SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові – 1-2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми крові – 1-3 години. Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має набагато довший період напіввиведення, однак є фактично неактивним. Приблизно 60 % введеної дози виводиться зі 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.

Лінійність/нелінійність

Концентрація у плазмі крові демонструє лінійну залежність від дози.

Спеціальні групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалось, окрім того, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі крові, 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 креатиніну менше ніж 10 мл/хв теоретичні рівні гідроксиметаболітів у плазмі крові у рівноважному стані 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 фармакокінетика 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).
- Активна форма виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту/назальних поліпів, або симптомів, подібних до алергії.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 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 постопераційного 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.
- III триместр вагітності.

У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям (віком до 18 років).

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 більше 160 мкмоль/л).
- Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведено взаємодії, що спостерігалися під час застосування препарату, розчину для ін'єкцій, та/або інших лікарських форм диклофенаку.

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 в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Супутнє застосування диклофенаку (як і інших НПЗЗ) з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад, із β -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнти, особливо хворі літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати, які 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). 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 для впевненості, що ніякі зміни в 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 циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), та кортикостероїди. Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту шлунково-кишкових побічних ефектів. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС може підвищити ризик кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидіабетичні препарати. Дослідження показали, 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 після введення диклофенаку, 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 з порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, 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 в крові і збільшуватися його токсичність. 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 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 в нижчих дозах, ніж для хворих, які циклоспорин не отримують.

Такролімус. При застосуванні НПЗЗ з 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 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 застосуванні хінолонів 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 експозиції фенітоїну.

Колестипол та холестирамін. Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за одну 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. Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад, із вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при спільному застосуванні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад, із рифампіцином), оскільки це може призвести до значного збільшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Особливості застосування.

Загальні

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникати у будь-який час під час лікування НПЗЗ, незалежно від селективності до ЦОГ-2, навіть за відсутності попереджувальних симптомів або сприятливого анамнезу. Слід уникати застосування препарату із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через можливість розвитку додаткових побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

Плацебо-контрольовані дослідження виявили підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Безпосередня кореляція цього ризику зі селективністю окремих НПЗЗ до ЦОГ-1/ЦОГ-2 дотепер не встановлена. Через відсутність зіставних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку можливість подібного підвищеного ризику не може бути виключена. За відсутності таких даних перед застосуванням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі у пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Зважаючи на цей ризик, слід вводити найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого

терміну лікування.

Вплив НПЗЗ на нирки включає затримку рідини з набряками та/або артеріальною гіпертензією. Через це диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями серцевої функції та іншими станами, що спричиняють затримку рідини. Також слід дотримуватись обережності пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

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

Наслідки зазвичай є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні препарату пацієнтам літнього віку. Зокрема для пацієнтів літнього віку зі слабким здоров'ям та для хворих із низьким показником маси тіла рекомедується застосовувати найнижчі ефективні дози. У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які проходять лікування препаратом, його застосування слід припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, завдяки своїм фармакодинамічним властивостям препарат може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Метабісульфіт натрію у розчині для ін'єкцій також може призвести до окремих тяжких реакцій гіперчутливості.

Вплив на травний тракт

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 травного 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.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, при прийомі диклофенаку необхідне ретельне медичне спостереження. Особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик шлунково-кишкових кровотеч вищий при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку.

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 знизити 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 починають та підтримують найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також 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 літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні диклофенаку після операції на шлунково-кишковому тракті.

Вплив на печінку

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо препарат призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку рівень одного або більше печінкових ферментів може підвищуватися. Це дуже часто спостерігалось при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов'язані з підвищеннями на межі норми. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалось помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ушкодженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях. Підвищена концентрація ферментів зазвичай була оборотною після припинення застосування препарату. У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, 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

Через важливість 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, повідомлялося про затримку рідини та 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 функцію нирок, та пацієнтам

із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках як застережний захід при застосуванні препарату рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну емболію шкіри, також відому як синдром Ніколау (особливо після необережного підшкірного введення). Під час застосування даного лікарського засобу слід дотримуватися рекомендацій щодо відповідного вибору голки та техніки ін'єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в 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. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини можливий підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки.

Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, особливо у високих дозах і протягом тривалого часу, може бути пов'язане з дещо підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (включаючи інфаркт міокарда та інсульт).

Лікування препаратом Диклодев® зазвичай не рекомендується пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. При необхідності такого лікування пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління) Диклодев® слід призначати тільки після ретельної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів.

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом найкоротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію, особливо коли лікування триває більше 4 тижнів. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

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 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 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 та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі потреби застосування можливе 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 захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курцям).

Пацієнтів потрібно проінформувати щодо ознак та симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад, біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть спостерігатися без попереджувальних симптомів. У цьому випадку слід негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники

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

Препарат може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Вплив на дихальну систему (астма в анамнезі)

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів з 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 у інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке 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.

Особлива обережність рекомендується у разі парентерального застосування препарату Диклодев® пацієнтам із бронхіальною астмою, оскільки симптоми можуть загострюватися.

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

Фертильність у жінок

Застосування препарату може призвести до порушення фертильності у жінок і 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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніоз внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместру вагітності препарат не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. Якщо препарат застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу диклофенаку протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу препарат слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніоз або звуження артеріальної протоки.

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 %.

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 і 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 спричиняють:

Ризики для плода:

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок (див. вище);

Ризики для жінки наприкінці вагітності та для новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при дуже низьких дозах;

- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Препарат протипоказаний під час III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Як і інші НПЗЗ, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля не слід застосовувати препарат у період годування груддю. Якщо лікування вважається необхідним, дитину слід перевести на штучне вигодовування.

Фертильність

Як і інші НПЗЗ, препарат може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, які проходили обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування препарату. На підставі відповідних 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.

Пацієнти, у яких під час лікування препаратом спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальною рекомендацією є індивідуальне визначення дози. Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів.

Дорослі

Препарат не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями диклофенаку.

Внутрішньом'язова ін'єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватись таких правил. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та гіпостезії та медикаментозної емболії шкіри (синдром Ніколау).

Доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула) на добу, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку. У

тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими витримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожную сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

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

Немає доступних даних щодо застосування препарату для лікування нападів мігрені більш ніж 1 день. Якщо пацієнт потребує подальшої терапії в наступні дні, максимальна добова доза повинна становити до 150 мг (у вигляді розподілених доз, введених у формі супозиторіїв).

Внутрішньовенні інфузії

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії препарат 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. Якщо в розчині є кристали або осад, його застосовувати не можна.

Розчин для ін'єкцій не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

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

- для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин; у разі необхідності лікування можна повторити через декілька годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг на добу;
- для профілактики післяопераційного болю через 15 хв – 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.

При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід дотримуватися відповідного вибору голки та техніки ін'єкції.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для пацієнтів літнього віку коригування початкової дози зазвичай не потрібне. Однак рекомендується дотримуватися обережності, виходячи зі стану пацієнтів, особливо це стосується ослаблених пацієнтів літнього віку або осіб з низькою масою тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Підтверджене серцево-судинне захворювання або серйозні серцево-судинні фактори ризику

Лікування диклофенаком загалом не рекомендується пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід лікувати диклофенаком лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²; див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження у пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Диклофенак протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження у пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям та підліткам.

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 та ураження печінки.

Лікування

Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, складається головним чином з підтримувальних заходів та симптоматичного лікування. Підтримувальні заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, внаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивного метаболізму.

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат зазначені за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/100000$); дуже рідко ($< 1/100000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені побічні реакції включають такі, що пов'язані із введенням препарату за умов короткострокового і довготривалого застосування.

Інфекції та інвазії: дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактична та анафілактоїдна реакція (включаючи артеріальну гіпотензію та шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

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

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, втомлюваність; дуже рідко – парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт; 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 невідома – синдром Коуніса.

*Частота відображає дані довготривалого лікування високими дозами (150 мг на добу).

З боку судинної системи: 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, зменшення апетиту; 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, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: часто – збільшення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – шкірні висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – бульозне висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексfolіативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура Шенлейна-Геноха, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: часто – реакція у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції; дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції, частота невідома – медикаментозна емболія (синдром Ніколау).

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

Дані клінічних досліджень та фармакоепідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик артеріальних 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Зорові порушення

Такі зорові порушення, як погіршення зору, затьмарення зору та диплопія, є 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.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Зазвичай препарат, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій.

Розчини натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % для інфузій без бікарбонату натрію як добавки мають ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Не можна застосовувати інші розчини для інфузії, крім рекомендованих.

Упаковка.

По 3 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у чарунковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ДЕМО С.А. Фармасьютікал Індастрі.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

21-й кілометр національного шосе Афіни – Ламія, Кріонері Аттика, 14568, Греція.