

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Диклофенак-Тева**

**(Diclofenac-Teva)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* диклофенак натрію;

1 ампула (3 мл) містить диклофенаку натрію 75 мг;

*допоміжні речовини:* спирт бензиловий, динатрію едетат, ацетилцистеїн, пропіленгліколь, маніт (Е 421), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний до зеленувато-жовтого розчин.

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

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Диклофенак-Тева – 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 застосовувати одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, він суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

*Фармакокінетика.*

**Абсорбція.** Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить 2,5 мкг/мл, досягається приблизно через 20 хвилин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи застосування супозиторіїв концентрації у плазмі крові швидко знижуються одразу після досягнення пікових рівнів. Після перорального або ректального введення приблизно половина абсорбованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через

печінку (ефект «першого проходження»). Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення. Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

*Розподіл.* 99,7% диклофенаку зв'язується з білками плазми 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  $C_{\max}$  встановлюється через 2–4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин. Через 2 години після досягнення  $C_{\max}$  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 для диклофенаку.

*Виведення.* Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі становить 1–2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми – 1–3 години. Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має набагато довший період напіввиведення, однак є фактично неактивним. Приблизно 60% введеної дози виводиться із сечею у вигляді метаболітів. Менше 1% виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

*Лінійність/нелінійність.* Концентрація у плазмі демонструє лінійну залежність від дози.

*Спеціальні групи пацієнтів. Пацієнти літнього віку.* Ніякої різниці залежно від віку пацієнта 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 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 10 мл/хв теоретичні рівні метаболітів 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 больового синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної колік;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

### **Протипоказання.**

- Відома гіперчутливість до діючої речовини 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 епізодів встановленої виразки або кровотечі).
- Активна форма виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація.
- III триместр вагітності.
- 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 м<sup>2</sup>).
- 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.

У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

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

Можуть спостерігатися наступні взаємодії препарату Диклофенак-Тева та/або інших препаратів 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 у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби.* Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Тому подібну комбінацію застосовують з обережністю, 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.

*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 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 рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

*Інші НПЗЗ та кортикостероїди.* Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту шлунково-кишкових побічних ефектів.

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

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні 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 уже існуючими порушеннями функції нирок.

*Метотрексат.* 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 токсичність цієї речовини.

*Циклоспорин та такролімус.* Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину та такролімусу через вплив на простагландини нирок. У зв'язку з цим його слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для хворих, які не отримують циклоспорин або такролімус.

*Антибактеріальні хінолони.* Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та 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 та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Тому диклофенак рекомендується призначати 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, зменшити 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.* Необхідна обережність при одночасному застосуванні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад, з вориконазолом та сульфінпіразоном). Це може призвести до значного збільшення  $C_{max}$  у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

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

### **Особливості застосування.**

*Загальні.* Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникати будь-коли під час лікування нестероїдними протизапальними засобами, незалежно від селективності до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), навіть у разі відсутності попереджувальних симптомів або сприятливого анамнезу. Слід уникати застосування препарату Диклофенак-Тева із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через можливість розвитку додаткових побічних ефектів.

Небажані ефекти 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 із селективністю окремих НПЗЗ до ЦОГ-1/ЦОГ-2 наразі не встановлена. Через відсутність зіставних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку можливість подібного підвищеного ризику не може бути виключена. У разі відсутності таких даних перед застосуванням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі у пацієнтів із 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.

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

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

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Необхідно бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку зі слабким здоров'ям та для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози. У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які проходять лікування препаратом Диклофенак-Тева, його застосування слід припинити.

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

*Вплив на травну систему.* При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, 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. При застосуванні диклофенаку, як і всіх НПЗЗ, необхідним є ретельне медичне спостереження. Особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка чи кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч вищий при збільшенні дози НПЗЗ, 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 зменшити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку,

лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 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 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 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, АСК) або СІЗЗС.

Пацієнти з виразковим колітом або хворобою Крона потребують ретельного медичного нагляду та обережності, оскільки їх стан може погіршитися. 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 при застосуванні препарату пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися. 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  $\geq 3$  до  $< 8$  разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень ( $\geq 8$  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 була, як правило, оборотною після припинення застосування препарату. У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо Диклофенак-Тева застосовувати пацієнтам із печінковою порфірією, оскільки існує 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, повідомляли про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та 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 при застосуванні диклофенаку рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

*Вплив на шкіру.* При застосуванні диклофенаку натрію дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізовану бульозну фіксовану лікарську реакцію. Найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування

препарату Диклофенак-Тева 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 може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.* Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, особливо у високих дозах і тривалий час, може бути пов'язане з дещо підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (включаючи інфаркт міокарду та інсульт). Лікування препаратом Диклофенак-Тева, як правило, 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) Диклофенак-Тева 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 якомога коротшого 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/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане з 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; при необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг/добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

Пацієнти повинні бути проінформовані 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 треба негайно звернутися до лікаря.



*Вплив на гематологічні показники.* При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові. Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за пацієнтами з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

*Вплив на дихальну систему (астма в анамнезі).* У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, 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), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким пацієнтам 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 диклофенаку 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 Диклофенак-Тева може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Слід розглянути питання про відміну препарату у жінок, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя.

*Застереження при застосуванні.* При проведенні ін'єкцій необхідно суворо дотримуватися норм стерилізації, асептики та антисептики. Необхідно чітко дотримуватися інструкцій щодо внутрішньом'язових ін'єкцій з метою уникнення небажаних явищ у місці ін'єкції, які можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпестезії, медикаментозної емболії шкіри (синдром Ніколау) та некрозу у місці ін'єкції. Після внутрішньом'язового введення диклофенаку повідомляти про реакції у місці ін'єкції, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію шкіри, також відому як синдром Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід дотримуватися відповідного вибору голки та техніки ін'єкції.

Диклофенак-Тева, розчин для ін'єкцій, містить:

- натрій: цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на ампулу, тобто практично вільний від натрію;
- бензиловий спирт: цей лікарський засіб містить 120 мг бензинового спирту на 3 мл ампули. Бензиловий спирт може спричиняти алергічні реакції; великі об'єми слід застосовувати з обережністю і лише у разі необхідності, особливо пацієнтам із печінковою або нирковою недостатністю через ризик накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз);
- пропіленгліколь: цей лікарський засіб містить 600 мг пропіленгліколю на 3 мл ампули.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

*Вагітність.* У I і II триместрах вагітності препарат Диклофенак-Тева можна призначати лише у

разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, лише в мінімальній ефективній дозі. Тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо. Як і інші НПЗЗ, препарат протипоказаний у III триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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%. Ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Зафіксовано, 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. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідроамніон внаслідок порушення функцій 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 II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Якщо Диклофенак-Тева застосовувати жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I або II триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Після застосування диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності, слід розглянути питання про антенатальне спостереження за олігогідроамніоном та звуженням артеріальної протоки. Диклофенак слід відмінити при виявленні олігогідроамніону або звуження артеріальної протоки.

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

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення функцій нирок (див. вище).

Вплив диклофенаку на матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

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

Отже, препарат протипоказаний у III триместрі вагітності.

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

Фертильність. Диклофенак натрію може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, необхідно 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 Диклофенак-Тева 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*

Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, не можна застосовувати більше 2 днів. У разі необхідності можна продовжити лікування із застосуванням диклофенаку натрію у формі гастрорезистентних таблеток або супозиторіїв.

#### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватися таких інструкцій. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та гіпостезії.

Доза зазвичай становить 75 мг (одна 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 дотримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожен 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 75 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза не повинна перевищувати 175 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування диклофенаку натрію для лікування нападів мігрені більше одного дня. Якщо пацієнт потребує подальшої терапії в наступні дні, максимальна добова доза повинна становити до 150 мг (у вигляді розподілених доз, введених у формі супозиторіїв).

#### Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку (від 65 років).* Для пацієнтів літнього віку коригування початкової дози, як правило, не потрібне. Однак рекомендується дотримуватися обережності, виходячи зі стану пацієнтів, особливо це стосується ослаблених пацієнтів літнього віку або осіб з низькою масою тіла.

*Педіатрична популяція (до 18 років).* Диклофенак у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям та підліткам.

*Підтверджене серцево-судинне захворювання або серйозні серцево-судинні фактори ризику.* Лікування препаратом Диклофенак-Тева загалом не рекомендується пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід лікувати препаратом Диклофенак-Тева лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів.

*Ниркова недостатність.* Диклофенак-Тева протипоказаний пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ  $<15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Спеціальних досліджень у пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводили, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Диклофенак-Тева слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок.

*Печінкова недостатність.* Диклофенак-Тева протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю. Спеціальних досліджень у пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводили, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Диклофенак-Тева слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня.

*Діти.*

Диклофенак-Тева 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 блювання, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дзвін у вухах або судоми. У випадку тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність і ураження печінки.

*Лікування.* Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, складається головним чином з підтримуючих заходів та симптоматичної терапії, які необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади, пригнічення дихання. Спеціальні заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, внаслідок їх значного зв'язування з білками плазми крові та екстенсивного метаболізму.

## ***Побічні реакції.***

Побічні реакції на препарат зазначені за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). Нижче зазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із введенням диклофенаку натрію 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 кошмари, 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/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 з 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 Лаєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура Шенляйна-Геноха, свербіж; частота невідома – фіксована лікарська реакція, генералізована бульозна фіксована лікарська реакція.

*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 шкіри (синдром Ніколау).

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

Мета-аналіз даних 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/добу) та при тривалому застосуванні.

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

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.* Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати ампули в коробці.

**Несумісність.** У зв'язку з відсутністю досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** По 3 мл розчину в ампулі, по 5 ампул у блістері; по 1 або по 2 блістери в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Меркле ГмбХ.

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

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.