ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ

(Diclofenac sodium)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

1 мл розчину містить диклофенаку натрію 25 мг;

допоміжні речовини: маніт, натрію метабісульфіт (Е 223), спирт бензиловий, пропіленгліколь, 1 М розчин натрію гідроксиду, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або зі слабким жовтуватим відтінком розчин з легким специфічним запахом спирту бензилового, практично вільний від частинок.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак натрію – нестероїдна сполука з вираженими протиревматичними, протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями. Пригнічення біосинтезу простагландинів, яке було продемонстроване в експериментах, вважається основним механізмом його дії. Простагландини відіграють важливу роль у виникненні запалення, болю та пропасниці.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості препарату зумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується вираженим зникненням ознак та симптомів: болю у стані спокою та під час руху, ранішньої ригідності та набряку суглобів,

також помітне покращення функцій.

Диклофенак здатен посилити виражений знеболювальний вплив на помірні та тяжкі болі неревматичного походження протягом 15-30 хвилин.

Диклофенак продемонстрував також суттєвий вплив на напади мігрені.

При посттравматичних та післяопераційних станах з наявністю запалення диклофенак швидко полегшує спонтанні болі та болі під час руху і зменшує набряки, спричинені запаленням та ранами.

Якщо препарат застосовують одночасно з опіоїдними знеболювальними засобами для зняття післяопераційного болю, диклофенак суттєво зменшує їх необхідність.

Диклофенак Натрію, розчин для ін'єкцій в ампулах особливо необхідний для початку лікування запальних та дегенеративних ревматичних хвороб та больового стану внаслідок запалення неревматичного походження.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція починається негайно, а середні максимальні концентрації у плазмі крові, що становлять приблизно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), досягаються приблизно після 20 хвилин. Об'єм абсорбції може лінійно залежати від величини дози.

У випадку, коли 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середні максимальні концентрації у плазмі крові становлять приблизно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Більш короткий час інфузії веде до вищих максимальних концентрацій у плазмі крові, у той час як триваліші інфузії призводять до концентрацій, що пропорційні до показника інфузії після 3-4 годин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток або застосування супозиторіїв концентрації у плазмі крові швидко знижуються одразу після досягнення пікових рівнів.

Площа під кривою «концентрація-час» після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення, оскільки приблизно половина активної субстанції метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження») у випадку, якщо препарат вводити перорально або ректальним шляхом.

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

Розподіл 99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Уявний об'єм розподілу становить 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальні концентрації встановлюються через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Період напіввиведення з синовіальної рідини становив від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрації диклофенаку у синовіальній рідині перевищують цей показник у плазмі крові і залишаються вищими протягом 12 годин.

Біотрансформація. Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового та

багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість із яких перетворюється у кон’югат глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є біологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж у диклофенаку.

Виведення. Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263±56 мл/хв (середнє значення ± SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові становить 1-2 години. Четверо з метаболітів, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми крові 1-3 години. Один метаболіт має набагато довший період напіввиведення з плазми крові. Однак цей метаболіт є фактично неактивним.

Приблизно 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідного кон’югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Менше 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

Спеціальні групи пацієнтів.

Ніякої різниці щодо вікової залежності в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалося. Однак у деяких пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі крові, ніж це спостерігалося у молодих здорових осіб.

У пацієнтів із порушенням функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення активної речовини. За умов кліренсу креатиніну < 10 мл/хв рівні гідрокси-метаболітів у плазмі крові при досягненні стаціонарного стану приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів.

Таким чином, метаболіти остаточно виводяться з жовчю.

У пацієнтів із хронічним гепатитом або недекомпенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у здорових пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом’язовому введенні призначений для лікування:

– запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового 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.

– Підвищена гіперчутливість до диклофенаку, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів препарату.

– Кровотеча або перфорація травного 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).

- Як і інші НПЗЗ, диклофенак протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив’янку, гострий риніт/назальні поліпи, бронхоспазм або інші алергічні реакції.

– Запальні захворювання кишечнику (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).

– Гостра виразка шлунка або кишечнику; гастроінтенстинальна кровотеча або перфорація.

– Печінкова недостатність (класу С за класифікацією Чайлда–П’ю, цироз печінки і асцит).

– Ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

– Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

– Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч.

– Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

– Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, 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.

– III триместр вагітності.

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 ниркової функції (креатинін сироватки крові більше 160 мкмоль/л).

– Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням диклофенаку натрію у вигляді розчину для ін’єкцій та/або інших лікарських форм диклофенаку.

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

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

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнти, особливо хворі 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, як відомо, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов’язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

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

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти, і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє застосування системних НПЗЗ і СІЗЗС 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, 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 є окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

Колестипол та холестирамін. Одночасне застосування диклофенаку та колестиполу або холестираміну може спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку приблизно на 30 % та 60 % відповідно. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Препарати, що стимулюють ферменти, які метаболізують лікарські засоби. Препарати, що стимулюють ферменти, наприклад рифампіцин, карбамазепин, фентоїн, звіробій (*Hypericum perforatum*) теоретично здатні зменшувати концентрації диклофенаку у плазмі крові.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. При застосуванні 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. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

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

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

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

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

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.

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

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

Особливості застосування.

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю (полегшення) симптомів.

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

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

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає у поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

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

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

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може маскувати ознаки інфекції.

Реакції у місці ін'єкції

Повідомлялося про реакції у місці ін'єкції після введення диклофенаку внутрішньом'язово, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію, також відому як синдром

Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). Необхідно суворо дотримуватися інструкцій щодо внутрішньом'язового введення, щоб уникнути побічних реакцій у місці ін'єкції, які можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпестезії, медикаментозної емболії (синдрому Ніколау) та некрозу у місці ін'єкції. При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід обирати відповідну голку і техніку ін'єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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. У хворих літнього віку ці явища мають зазвичай більш серйозні наслідки. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідним є ретельний медичний нагляд; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечнику, кровотечі або перфорації в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій вищий при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації.

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

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на травний тракт у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації та у пацієнтів літнього віку, лікування слід починати та підтримувати 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 імовірно, підвищують ризик небажаної дії на травний тракт, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії з застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті). Застереження також потрібні для 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 селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Диклофенак необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких є запальні захворювання кишечнику, такі як хвороба Крона або неспецифічні виразкові коліти, та встановлювати ретельний медичний нагляд та відповідні застережні заходи, у зв'язку з тим, що їх стан може загострюватися.

Вплив на печінку

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, якщо диклофенак призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час довготривалого лікування препаратом (таблетками або супозиторіями), слід призначати регулярний нагляд за функціями печінки як застережний захід. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), застосування препарату слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

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

Застереження необхідні у випадку, коли диклофенак застосовують пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки

Оскільки при лікуванні НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок (у т. ч. функціональною нирковою недостатністю на тлі гіповолемії, нефротичного синдрому, вовчакової нефропатії та декомпенсованого цирозу печінки), артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та для пацієнтів із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад, до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережні заходи рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

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

Вплив на шкіру

Дуже рідко у зв'язку із застосуванням диклофенаку, спостерігалися серйозні реакції з боку шкіри, деякі з них летальні, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик виникнення даних реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків поява цих реакцій відбувається у межах першого місяця лікування. Застосування препарату слід припинити при першій появі висипань на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

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 із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ

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

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 з застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

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

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

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

Дослідження показали підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень із певними селективними інгібіторами ЦОГ-2. Дотепер невідомо, чи цей ризик у прямій залежності ЦОГ-1/ЦОГ-2 селективності окремих НПЗЗ. На даний час немає даних досліджень, у яких вивчалося тривале лікування максимальною дозою диклофенаку. До отримання таких даних необхідно здійснювати ретельну оцінку співвідношення ризику і користі застосування диклофенаку пацієнтам із клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними порушеннями, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). У зв'язку з ризиком слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого курсу лікування.

Вплив на гематологічні показники

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

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за хворими з порушеннями гемостазу.

Астма в анамнезі

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, набряк слизової оболонки носа (тобто назальні поліпи), з хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними

інфекціями дихальних шляхів (особливо пов’язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше за інших виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (які також пов’язані з переносимістю аналгетиків/аналгетичної астми), 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, наприклад, зі шкірними реакціями, свербежем або кропив’янкою.

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.

Особливі застереження щодо неактивних інгредієнтів

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотною після припинення лікування. Протягом I і II триместру вагітності диклофенак можна призначати тільки 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. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону, якщо вплив диклофенаку мав місце протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

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 досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування.

Якщо диклофенак застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

У період III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

– серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);

– порушення функцій нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном;

на матір наприкінці вагітності і новонародженого:

– 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 проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, диклофенак не слід застосовувати у період годування груддю. Якщо лікування вкрай необхідне, слід припинити годування груддю.

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

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

Пацієнти, у яких під час лікування диклофенаком спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, млявість чи втома, мають утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід приймати протягом найменшого можливого терміну.

Дорослі.

Диклофенак Натрію, розчин для ін’єкцій, не застосовують довше 2 днів. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями диклофенак.

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

Внутрішньом’язова ін’єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом’язової ін’єкції потрібно виконувати наступні правила.

Доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула) на добу шляхом глибокої ін’єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м’яза. У тяжких випадках (наприклад коліки), добову дозу можна збільшити до двох ін’єкцій по 75 мг, між якими дотримувати інтервал у кілька годин (по одній ін’єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату (наприклад таблетками, супозиторіями) до загальної максимальної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

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

Немає доступних даних щодо застосування диклофенаку для лікування нападів мігрені більше одного дня.

Внутрішньовенні інфузії

Диклофенак Натрію, розчин для ін’єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції.

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

Рекомендовані два альтернативні режими дозування препарату:

– для *лікування* помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин. У разі необхідності лікування можна повторити через 4-6 годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг на добу;

– для *профілактики* післяопераційного болю через 15 хвилин – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25-50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

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

Пацієнти літнього віку

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

Рекомендована максимальна добова доза препарату становить 150 мг.

Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику

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

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

Діти. Препарат у даній лікарській формі не застосовують дітям.

Передозування.

Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня.

Симптоми: нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, головний біль, 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 складається, у першу чергу, з підтримуючих заходів та симптоматичного лікування. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, гастроінтестинальні порушення та пригнічення дихання.

Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ внаслідок їх високого зв’язування з протеїнами плазми крові та інтенсивним метаболізмом.

Побічні реакції.

З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.

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

З боку психіки: дезорієнтація, депресія, безсоння, інсомнія, нічні кошмари, дратівливість та інші психічні розлади.

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

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

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

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, васкуліт, синдром Коуніса.

З боку дихальної системи: астма (включаючи диспное), бронхоспазм; пневмоніт.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена; виразка шлунка або кишечнику з кровотечею чи без неї, або з перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту; коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (у тому числі виразковий стоматит), глосит; глотковий розлад подібний до діафрагми інтестинальних структур; розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечнику, панкреатит; ішемічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: збільшення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки, миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, кропив’янка, бульозне висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж, пурпура Шенляйна–Геноха; **фіксоване медикаментозне висипання, генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання — частота невідома.**

З боку сечовидільної системи: затримка рідини, набряки, артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні розлади та реакції у місці введення: реакція у місці ін’єкції, біль, затвердіння, набряк, некроз або абсцес у місці ін’єкції. Медикаментозна емболія (синдром Ніколау).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція.

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

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗЗ і, як правило, вони оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо

такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності.

3 роки.

Приготовлені розчини для інфузії підлягають негайному застосуванню.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Як правило, Диклофенак Натрію, розчин для ін’єкцій не можна змішувати з іншими розчинами для ін’єкцій.

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

Упаковка.

По 3 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 1, 2, 3, 4 або 20 блістерів у пачці з картону.

По 3 мл в ампулі; по 5 або 10 ампул у пачці з картону з картонними перегородками.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.