

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛАК®

(DICLAC®)

Склад:

діюча речовина: диклофенак у формі диклофенак натрію;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин практично без видимих часток.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак натрію є нестероїдною сполукою з вираженими протизапальними та знеболювальними властивостями. Основним механізмом дії цієї речовини вважається пригнічення біосинтезу простагландинів, які відіграють провідну роль у виникненні запалення, болю та жару.

Застосування диклофенаку сприяє збільшенню об'єму рухів в уражених суглобах.

У досліджах *in vitro* у концентраціях, еквівалентних тим, які досягаються при лікуванні пацієнтів, диклофенак не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

Диклак® виявляє також позитивний вплив у випадку нападів мігрені.

При посттравматичних та післяопераційних станах із наявністю запалення Диклак® полегшує болі під час руху і зменшує набряки, спричинені запаленням та ранами.

Якщо диклофенак натрію застосовують одночасно з опіоїдними знеболювальними засобами для зняття післяопераційного болю, необхідність у них суттєво зменшується.

Диклак[®], розчин для ін'єкцій, особливо необхідний на початку лікування запальних та дегенеративних ревматичних хвороб та больового стану внаслідок запалення неревматичного походження.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), досягається приблизно за 20 хвилин. Величина абсорбції лінійно залежить від дози. У випадку введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин середня максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л).

Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі, 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 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 концентраційною кривою (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно вдвічі більша, ніж після перорального або ректального застосування, тому що в останньому випадку приблизно половина активної субстанції метаболізується під час першого проходження через печінку. 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 альбумінами (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 із синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку в синовіальній рідині перевищує цей показник і залишається вищою протягом 12 годин.

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

Біотрансформація.

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронізації вихідної молекули, але переважно за рахунок 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 з 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 з плазми крові становить 263 ± 56 мл/хвилину (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 з сечею у вигляді метаболітів. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч з фекаліями.

Лінійність/нелінійність.

Концентрація у плазмі демонструє лінійну залежність від дози.

Спеціальні групи пацієнтів.

Літні пацієнти. Не спостерігалось ніякої різниці щодо вікової залежності в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату. Однак у деяких пацієнтів літнього віку після 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії концентрація диклофенаку в плазмі крові була на 50 % вище, ніж це спостерігалось у молодих здорових добровольців.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування накопичення активної речовини не відбувалось.

За умов кліренсу креатиніну менше ніж 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 цирозом кінетика 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 артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної коліки;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

Препарат при введенні у вигляді внутрішньовенних інфузій призначений для лікування або профілактики післяопераційного болю.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до 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 епізоди 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 (клас С за шкалою Чайлд-П'ю), цироз печінки та асцит.
- 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 аорто-коронарному 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.

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 >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 препарату Диклак[®], 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 в сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Супутнє застосування диклофенаку натрію та інших НПЗЗ із діуретиками або антигіпертензивними лікарськими засобами (наприклад, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнтам, особливо особам літнього віку, необхідно ретельно контролювати рівень артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ внаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

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.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди. Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку травного тракту. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережні заходи, 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 застосовують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів.

Отже, 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.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C). Супутнє введення системних НПЗЗ та CI33C може підвищити ризик кровотечі в 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. Такі стани потребують моніторингу рівня глюкози у плазмі крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів із вже існуючими порушеннями функції нирок.

Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Препарати, які стимулюють ферменти метаболізму, наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, звіробій (*Hypericum perforatum*) тощо, теоретично здатні зменшувати концентрацію диклофенаку натрію у плазмі крові.

Метотрексат. Застосування НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після приймання метотрексату може призводити до підвищення концентрації метотрексату та, відповідно, його токсичних ефектів. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. 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 та такролімус. Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину та такролімусу через вплив та простагландини нирок. У зв'язку з цим його слід застосовувати у нижчих дозах, ніж хворим, які не отримують циклоспорин або 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 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 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, знизити ШКВ і підвищити рівні 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 рекомендується при спільному призначенні 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.

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

Особливості застосування.

Застереження.

Загальні.

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

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

Наслідки зазвичай більш серйозні у пацієнтів літнього віку. Слід 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 Диклак®, його застосування слід припинити.

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

Вплив на травну систему.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров'ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, 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 або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). 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 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 для 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 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, АСК) або СІЗЗС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, може асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення кровотеч ШКТ при анастомозі кишківника. Рекомендується медичний нагляд та обережність пацієнтам, які застосовують диклофенак після хірургічних операцій шлунково-кишкового тракту.

Вплив на печінку.

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

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, 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 була, зазвичай, 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 Диклак® 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, повідомляли 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 ниркову функцію, 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 Диклак® рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру.

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, у тому числі препарату Диклак®, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну емболію шкіри, також відому як синдром Ніколау (особливо після необережного підшкірного введення). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Диклак® 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. Реакції гіперчутливості можуть прогресувати до синдрому Коуніса – серйозних алергічних реакцій, що можуть спричинити розвиток інфаркту міокарда. Симптомами таких реакцій є біль у грудях у поєднанні з алергічними реакціями на диклофенак.

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, 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 Диклак® 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) Диклак® 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 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, за необхідністю застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки у дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, із 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 мови), 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 хворими із 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 у інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків/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 Диклак® 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 із бронхіальною астмою в анамнезі.

Фертильність у жінок.

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

Інші застереження.

При застосуванні лікарського засобу Диклак® слід враховувати наявну інформацію, про допоміжні речовини, що входять до його складу.

Так, маніт, що входить до складу препарату може чинити м'яку проносну дію. Бензиловий спирт шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Пропіленгліколь, може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю. Слід бути обережним пацієнтам із захворюванням печінки та хворим на епілепсію. Оскільки цей лікарський засіб у своєму складі містить сполуки натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, що застосовують натрій-контрольовану дієту.

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 в місці ін'єкції.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування **диклофенаку** може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку

лікування та зазвичай є оборотним після припинення лікування. Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу **диклофенаку** протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування **диклофенаку** слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

У I і II триместрах вагітності препарат Диклак® 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 в останньому 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 %.

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. Якщо Диклак® застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I та II триместрах вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

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

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, Диклак® протипоказаний під час III триместру вагітності.

Період годування груддю.

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

Фертильність.

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

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

Дорослі

Препарат Диклак®, розчин для ін'єкцій, не застосовувати більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками Диклак®.

Внутрішньом'язова ін'єкція.

З метою запобігання пошкодженню нервової або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватися наступних правил, оскільки такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпостезії та медикаментозної емболії шкіри (синдром Ніколау).

Добова доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула), яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до 2 ін'єкцій по 75 мг, інтервал між якими повинен становити кілька годин (по 1 ін'єкції у кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклак® (наприклад, таблетками) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

В умовах нападу мігрені, згідно з клінічним досвідом, слід якомога раніше ввести внутрішньом'язово 75 мг диклофенаку натрію і при необхідності застосувати супозиторії по 75 мг у той же самий день. Загальна добова доза не повинна перевищувати 175 мг у перший день. Немає доступних даних щодо застосування препарату Диклак® для лікування нападів мігрені більше, ніж один день. У разі необхідності у наступні дні лікування можна продовжити супозиторіями до максимальної добової дози 150 мг (у вигляді розподілених доз).

Внутрішньовенні інфузії.

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Диклак® 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.

Диклак®, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані альтернативні режими дозування препарату Диклак®, 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.

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»).

Педіатрична популяція (віком від 18 років).

Диклак® 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 Диклак® 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 Диклак® 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

Диклак® протипоказаний пацієнтам із 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. Диклак® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Диклак® протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ

«Протипоказання»).

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

Діти.

Препарат Диклак® у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний дітям.

Передозування.

Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку натрію відсутня.

Симптоми: блювання, головний біль, нудота, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах або судоми. У випадку важкого 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.

Класифікація побічних ефектів за системами органів і частотою проявів: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Наступні небажані ефекти включають явища, пов'язані із застосуванням розчину для ін'єкцій та/або інших лікарських форм диклофенаку натрію за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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

З боку імунної системи: рідко – підвищена чутливість, анафілактичні та псевдоанафілактичні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні розлади: дуже рідко – дезорієнтація, депресія, інсомнія, нічні жахи, дратівливість, психотичні порушення.

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, порушення відчуття при дотику; 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 відображає дані довготривалого лікування високими дозами (150 мг/добу); дуже рідко – гострий коронарний синдром; невідомо – синдром Коуніса.

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; дуже рідко – артеріальна гіпотензія, васкуліт.

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

З боку травного тракту: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, зменшення апетиту, анорексія; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без неї, з гастроінтестинальним стенозом або перфорацією або без неї) (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, захворювання стравоходу, глотковий розлад подібних до діафрагми інтестинальних стриктур, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: часто – збільшення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

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

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

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: часто – реакція у місці введення, включаючи затвердіння, біль у місці ін'єкції; набряк, некроз у місці ін'єкції. В окремих випадках можуть спостерігатися симптоми асептичного менінгіту, зокрема, напруженість шийних м'язів, пропасниця або затьмарення свідомості. До таких реакцій схильні пацієнти з аутоімунними захворюваннями (червоний вовчак, змішані колагенози).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – 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, погіршення зору, затьмарення зору та диплопія є ефектами класу НПЗЗ і зазвичай оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, спричиняють розвиток візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Побічні реакції, отримані в постмаркетинговий період (частота невідома):

Реакції в місці введення: медикаментозна емболія (синдром Ніколау).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Розчини для інфузій натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % без бікарбонату натрію у якості добавки (буфера) становлять ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Інші розчини для інфузій не застосовувати.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д.д.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія.