

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ

(Diclofenac natrii)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* diclofenac;

1 капсула містить диклофенаку натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; магнію стеарат;

*тверда желатинова капсула № 4 містить:*

желатин, титану діоксид (Е 171), індигодин (Е 132), еритрозин (Е 127), заліза оксид (Е 172).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули з корпусом білого або темно-червоного кольору та кришечкою зеленого, блакитного, чорного або жовтого кольору; вміст капсул – порошок жовтуватого-білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакокінетика.*

Диклофенак натрію – речовина нестероїдної структури, що чинить виражену протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію. Основним механізмом дії диклофенаку вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю і пропасниці.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та анальгетичні властивості диклофенаку забезпечують клінічний ефект, що характеризується значним зменшенням вираженості таких симптомів і скарг, як біль у стані спокою і при русі, ранкова скутість, припухлість суглобів, а також поліпшенням функції суглобів.

*In vitro* диклофенак натрію у концентраціях, еквівалентних тим, що досягаються при лікуванні пацієнтів, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

При посттравматичних і післяопераційних запальних явищах препарат швидко полегшує біль (як спонтанний, так і той, що виникає при русі), зменшує запальний набряк і набряк післяопераційної рани.

Лікарський засіб проявляє значний аналгетичний ефект при помірному і сильно вираженому больовому синдромі неревматичного генезу, здатний усувати больові відчуття і знижувати вираженість крововтрат при первинній дисменореї.

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після приймання внутрішньо диклофенак швидко і повністю абсорбується. Їжа скорочує швидкість абсорбції, але кількість діючої речовини, що абсорбується, не змінюється.

Після одноразового внутрішнього приймання диклофенаку у дозі 50 мг максимальна концентрація досягається приблизно через 2 години та становить 1,5 мкг/мл (5 мкмоль/л). Кількість абсорбованої діючої речовини лінійно пропорційна до дози.

Проходження капсули крізь шлунок сповільнюється, якщо лікарський засіб приймати під час чи після їди, порівняно з прийомом до їди, але кількість абсорбованого диклофенаку не змінюється. Оскільки приблизно половина дози диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження»), площа під кривою «концентрація – час» (AUC) після перорального або ректального застосування становить приблизно половину від площі у випадку парентерального введення еквівалентної дози. При дотриманні рекомендованого інтервалу дозування кумуляції препарату не спостерігалось.

Концентрації препарату у плазмі крові, які досягаються у дітей при застосуванні еквівалентних доз (мг/кг маси тіла), подібні до тих, що спостерігаються у дорослих.

*Розподіл.* 99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами плазми крові, переважно з альбуміном (99,4 %). Уявний об'єм розподілу за розрахунками становить від 0,12 до 0,17 л/кг. Диклофенак проникає до синовіальної рідини, де досягає максимальних концентрацій через 3–6 годин. Через 2 години після досягнення пікової концентрації у плазмі крові рівні активної речовини вже вищі у синовіальній рідині, ніж у плазмі, і лишаються вищими до 12 годин.

*Біотрансформація.* Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронізації вихідної молекули, але переважно за рахунок разового та багаторазового гідроксилювання і метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5'-гідрокси-, 4',5'-дигідрокси- та 3'-гідрокси- 4'-метокси-диклофенак), більшість з яких перетворюються на глюкуронідні кон'югати. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

*Елімінація.* Загальний системний плазмовий кліренс диклофенаку становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення). Термінальний період напіввиведення з плазми крові становить від 1 до 2 годин. Чотири з метаболітів, у тому числі два активні, також мають короткий період напіввиведення з плазми. Період напіввиведення з плазми крові одного з метаболітів, 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенаку, набагато довший, однак цей метаболіт фактично неактивний.

Близько 60 % отриманої дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідних кон'югатів вихідної молекули та метаболітів, більшість із яких також перетворюються на глюкуронідні кон'югати.

Менше 1 % виводиться у вигляді незміненої сполуки. Решта дози виводиться у вигляді метаболітів із жовчю.

*Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.*

Значних відмінностей у всмоктуванні, метаболізмі або виведенні препарату залежно від віку пацієнтів не спостерігалось.

У пацієнтів із нирковою недостатністю накопичення незміненої діючої речовини не очікується, виходячи з кінетики разової дози, якщо дотримуватися звичайної схеми застосування. При кліренсі креатиніну  $< 10$  мл/хв обчислені стаціонарні концентрації у плазмі крові гідроксиметаболітів приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових осіб. Однак метаболіти виводяться з жовчю.

У пацієнтів із хронічним гепатитом або недекомпенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку такі самі, як і у пацієнтів, які не мають захворювань печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити);
- больові синдроми з боку хребта;
- ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин;
- гострі напади подагри;
- посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних та ортопедичних втручань;
- гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит;
- тяжкі запальні захворювання ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, наприклад фарингит, тонзиліт, отит – як допоміжний засіб. Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування лікарського засобу.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі).
- Останній триместр вагітності.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність (кліренс креатиніну  $< 15$  мл/хв  $1,73 \text{ м}^2$ ).
- Ниркова недостатність.
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак в анамнезі.
- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Диклофенак натрію, як і інші НПЗП, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт.

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

Нижченаведені види взаємодій спостерігалися при застосуванні диклофенаку натрію у вигляді капсул та/або інших доз та форм диклофенаку.

*Літій.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищувати концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендовано проводити контроль рівня літію у сироватці крові.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищувати концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендовано проводити контроль рівня дигоксину у сироватці крові.

*Сечогінні та антигіпертензивні засоби.* Одночасне застосування диклофенаку та сечогінних або антигіпертензивних препаратів (наприклад, бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призводити до зниження антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Комбінацію цих препаратів слід застосовувати з обережністю, а у пацієнтів літнього віку слід періодично контролювати артеріальний тиск. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, а також слід проводити контроль функції нирок після початку комбінованої терапії, а надалі – регулярно, особливо при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку з підвищеним ризиком нефротоксичності.

*Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, тому контроль стану пацієнтів слід проводити частіше.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби* призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування з диклофенаком підвищує ризик виникнення кровотечі. Хоча клінічні дослідження не вказують на те, що диклофенак впливає на дію антикоагулянтів, є окремі повідомлення про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти. Тому для впевненості, що ніякі зміни у дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований постійний контроль стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗП, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Інші НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2 і кортикостероїди.* Одночасне застосування диклофенаку з іншими НПЗП системної дії або кортикостероїдами підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС).* Одночасне призначення НПЗП системної дії, включаючи диклофенак, та CІЗЗС підвищує ризик виникнення кровотечі у шлунково-кишковому тракті.

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна призначати одночасно з пероральними антидіабетичними препаратами без впливу на їхній клінічний ефект. Проте були окремі повідомлення про гіперглікемію та гіпоглікемію, що потребує коригування дози антидіабетичних препаратів. Рекомендований контроль рівня глюкози у крові протягом комбінованої терапії. Також повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату у ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗП, включаючи диклофенак, застосовували у межах 24 годин один після одного. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

*Циклоспорин.* Диклофенак, як і інші НПЗП, може підвищувати нефротоксичність циклоспорину внаслідок впливу на ниркові простагландини. Тому диклофенак слід застосовувати у дозах, нижчих, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

*Такролімус.* При застосуванні НПЗП з такролімусом підвищується ризик нефротоксичності, що може бути опосередковане через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗП та інгібітору кальциневрину.

*Антибактеріальні хіноліни.* Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хіноліну та НПЗП, незалежно від наявності або відсутності епілепсії чи судом в анамнезі. Таким чином, слід проявляти обережність, розглядаючи застосування хіноліну пацієнтам, які вже отримують НПЗП.

*Фенітоїн.* При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендовано здійснювати моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв'язку з можливим збільшенням впливу фенітоїну.

*Холестипол 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 холестиполу/холестираміну.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП може посилити серцеву недостатність, знизити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

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

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Обережність рекомендується, якщо призначають диклофенак з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад, вориконазолом) – це може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.

*Індуктори CYP2C9.* Необхідна обережність у разі сумісного призначення диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад, рифампіцином). Це може призвести до значного зниження

концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

### **Особливості застосування.**

Під час застосування диклофенаку необхідний ретельний медичний нагляд за пацієнтами зі скаргами, що вказують на захворювання шлунково-кишкового тракту, пацієнтами, які мають виразкове ураження шлунка або кишечника в анамнезі; за хворими на виразковий коліт або хворобу Крона, а також за пацієнтами з порушеннями функції печінки.

При тривалому застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗП, показаний систематичний контроль картини периферичної крові.

Диклофенак, як і інші НПЗП, може тимчасово інгібувати агрегацію тромбоцитів. Тому для пацієнтів із порушеннями гемостазу необхідний ретельний контроль відповідних лабораторних показників.

Застосування НПЗП, включно з диклофенаком, може бути пов'язане з підвищенням ризику «неспроможності анастомозу». Рекомендується ретельний нагляд за хворими та обережність при застосуванні після проведення хірургічних втручань на органах шлунково-кишкового тракту.

Враховуючи загальні медичні положення, обережність необхідна при застосуванні диклофенаку пацієнтам літнього віку, особливо ослабленим або з невеликою масою тіла – їм рекомендується призначати препарат у мінімальній ефективній дозі.

При прийманні диклофенаку варто уникати вживання алкогольних напоїв. У разі застосування диклофенаку перед операціями, в тому числі стоматологічними, слід попередити про це лікаря.

Встановлено, що передчасне припинення прийому препарату може призвести до поновлення хворобливих явищ.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози і проводити протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Слід уникати одночасного застосування Диклофенаку натрію із системними НПЗП, такими як селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами. Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. Зокрема рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу слабким пацієнтам літнього віку та пацієнтам з низькою масою тіла.

Як і при застосуванні інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції – у тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. 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 в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Диклофенак натрію, як і інші НПЗП, може маскувати симптоми інфекції.

Диклофенак натрію, капсули, містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тяжким дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

### *Вплив на травний тракт*

При застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними. Ці явища можуть виникати у будь-який час у процесі лікування, незалежно від наявності чи відсутності попереджувальних симптомів або серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються ознаки шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

У разі застосування диклофенаку, пацієнти із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ), потребують медичного нагляду та особливої обережності. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози диклофенаку.

Особи літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, які можуть бути летальними. Щоб зменшити ризик такого токсичного впливу на ТТ пацієнтів, лікування слід починати та проводити найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також тих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин) або інших лікарських засобів, які підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути доцільність застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно ліки, що підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні (наприклад, АСК) засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

### *Вплив на печінку*

Пильний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Диклофенак натрію призначають пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їхній стан може погіршитись. При застосуванні НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного або кількох ферментів печінки може підвищуватися.

Під час довготривалого лікування препаратом Диклофенак натрію потрібно регулярно контролювати функції печінки та рівні печінкових ферментів. Якщо порушення функції печінки не зникають або посилюються та якщо клінічні симптоми вказують на прогресуючі захворювання печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування лікарського засобу Диклофенак натрію слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може бути без продромальних симптомів. Обережність необхідна у випадку, коли Диклофенак натрію треба застосовувати пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

### *Вплив на нирки*

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки

рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

#### *Вплив на шкіру*

У зв'язку із застосуванням НПЗП, у тому числі препарату Диклофенак натрію, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції має місце у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Диклофенак натрію необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

#### *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*

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 НПЗП, 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 при тривалому лікуванні, дещо збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю легкого або помірного ступеня тяжкості, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано – застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику і користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу.

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних антитромбічних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), яке може відбутися у будь-який час. В такому разі треба негайно звернутися до лікаря.

#### *Вплив на гематологічні показники*

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується проводити повний аналіз крові. Диклофенак натрію може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

#### *Астма в анамнезі*

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто

назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше виникають реакції на НПЗП, такі як загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/ аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим при лікуванні таких пацієнтів рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини (наприклад, висипання, свербіж або кропив'янка).

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію може спровокувати розвиток бронхоспазму при застосуванні пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму, або пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі.

#### Фертильність у жінок

Застосування лікарського засобу Диклофенак натрію 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 дослідження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну препарату Диклофенак 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 і зазвичай є оборотною після припинення лікування. У I і II триместрах вагітності лікарський засіб Диклофенак натрію можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, і лише у мінімальній ефективній дозі, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою. Препарат протипоказаний в останні 3 місяці вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода). Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону, якщо мав місце вплив диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20-го тижня вагітності. У разі виявлення олігогідрамніону застосування диклофенаку слід припинити.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад був збільшений з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та 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 Диклофенак натрію застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або жінка у першому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

на плід:

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном (див. вище);

на матір наприкінці вагітності і новонародженого:

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

Отже, Диклофенак натрію протипоказаний під час III триместру вагітності.

#### Годування груддю.

Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості виділяється у грудне молоко. У зв'язку з цим диклофенак не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

#### Фертильність у жінок.

Як і інші НПЗП, диклофенак може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни лікарського засобу Диклофенак натрію.

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

Зазвичай при прийомі препарату у рекомендованій дозі і при короткочасному курсі лікування впливу на швидкість реакцій не спостерігається. Проте пацієнтам, у яких при застосуванні препарату Диклофенак натрію виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС), млявість, втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Щоб мінімізувати небажані ефекти, препарат слід застосовувати у найнижчих ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта.

Капсули слід ковтати цілими, не розкриваючи, запиваючи водою, бажано перед вживанням їжі.

Для дорослих рекомендована доза препарату становить 100–150 мг на добу. У разі помірної вираженості симптомів, як правило, достатнім є застосування дози препарату 75–100 мг на добу. Добову дозу слід розподілити на 2–3 прийоми.

При первинній дисменореї добову дозу Диклофенаку натрію слід підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50–150 мг. Початкова доза може бути 50–100 мг на добу. У разі необхідності протягом наступних кількох менструальних циклів дозу можна збільшити до максимальної – 200 мг на добу. Застосування капсул Диклофенаку натрію слід розпочинати при появі перших симптомів та продовжувати протягом кількох днів залежно від реакції та симптоматики.

*Діти (віком 6–14 років).*

Капсули можна застосовувати дітям віком від 6 до 14 років за призначенням лікаря у добовій дозі 0,5–2 мг/кг маси тіла, залежно від тяжкості симптомів; цю дозу слід розподіляти на 2–3 прийоми.

Дітям віком від 14 років застосовувати від 75 до 150 мг на добу у 2–3 прийоми.

Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

*Пацієнти літнього віку.*

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату не погіршується клінічно значущою мірою, НПЗП слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або пацієнтів з низькою масою тіла рекомендовано застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.

*Діти.*

Капсули Диклофенак натрію можна застосовувати для дітей віком від 6 років.

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Типової клінічної картини при передозуванні диклофенаку немає. При передозуванні можуть виникати такі симптоми: головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах або судоми. У разі тяжкого отруєння можливий розвиток гострої ниркової недостатності та ураження печінки.

*Лікування.* Лікування гострого отруєння нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП), включаючи диклофенак, зазвичай полягає у проведенні підтримуючих заходів і симптоматичного лікування таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, пригнічення дихання.

Проведення спеціальних заходів, таких як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія не сприяють прискореному виведенню НПЗП із організму через високий ступінь зв'язування з білками і екстенсивний метаболізм.

У разі потенційно токсичного передозування необхідне застосування активованого вугілля; у разі потенційно небезпечного для життя передозування – здійснити евакуацію вмісту шлунка (викликати блювання, промити шлунок).

### ***Побічні реакції.***

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію, агранулоцитоз, апластична анемія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію та анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні розлади:* дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психотичні розлади.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезія, порушення пам'яті, судороги, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт, сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

*З боку органів зору:* неврит зорового нерва. Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, являються ефектами класу НПЗП 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.

*З боку органів слуху та рівноваги:* вертиго, дзвін у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* сильне серцебиття, грудний біль, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, васкуліт, синдром Коуніса.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* астма (включаючи диспное), пневмоніти.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, диспепсія, печія, здуття живота, абдомінальний біль, метеоризм, втрата апетиту, порушення смакових відчуттів, анорексія, гастрити, гастроінтестинальна кровотеча (блювання з кров'ю, геморагічна діарея, мелена), виразка шлунка або кишечника (можливо з кровотечею, гастроінтестинальним синдромом чи перфорацією, іноді летальними, особливо в осіб літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, коліти (у тому числі геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит, ерозія шлунка, гастроентеропатія з синдромом мальабсорбції, мальдигестії, полісерозитом.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, розлади печінки, блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипання, кропив'янка, бульозний висип; екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, фотосенсибілізація, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція.

*Загальні порушення:* набряк.

Диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні, дещо підвищує ризик виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери у коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу».

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

Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.