

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАПТЕН 75

(RAPTEN 75)

Склад:

діюча речовина: диклофенак;

1 мл розчину містить диклофенаку натрію 25 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин безбарвного або блідо-жовтого кольору з характерним запахом.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить диклофенак натрію, нестероїдну сполуку з вираженими протиревматичними, протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями. Пригнічення біосинтезу простагландинів, яке було продемонстроване у експериментах, вважається основним механізмом його дії. Простагландини відіграють важливу роль у виникненні запалення, болю та пропасниці.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості препарату обумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується вираженим зникненням ознак та симптомів: болю у стані спокою та під час руху, вранішньої ригідності та набряку суглобів, також помітне покращення функцій.

Диклофенак здатен посилити виражений знеболювальний вплив на помірний та

тяжкий біль неревматичного походження протягом 15-30 хв.

Диклофенак продемонстрував також суттєвий вплив на напади мігрені.

При посттравматичних та післяопераційних станах із наявністю запалення диклофенак швидко полегшує спонтанний біль та біль під час руху і зменшує набряки, спричинені запаленням та ранами.

Застосування диклофенаку для зняття післяопераційного болю суттєво зменшує необхідність одночасного застосування опіоїдних знеболювальних засобів.

Раптен 75, розчин для ін'єкцій в ампулах, особливо необхідний на 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, що становлять приблизно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), досягаються приблизно після 20 хв. 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 становлять приблизно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Більш короткий час інфузії призводить до вищих максимальних концентрацій у плазмі, у той час як триваліші інфузії призводять до концентрацій, пропорційних до показника інфузії після 3-4 годин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунковорезистентних таблеток чи застосування супозиторіїв концентрації у плазмі крові швидко знижуються одразу після досягнення пікових рівнів.

Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального застосування, тому що приблизно половина активної субстанції метаболізується під час першого проходження через печінку у випадку, коли препарат вводять пероральним 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. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини становив 3-6 годин. Через дві 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 гідроксильовання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5'-гідрокси-, 4',5'-дигідрокси- та 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенак), 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 становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення $\pm$ SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі становить 1-2 години. Четверо з метаболітів, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми (1-3 години). Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенак, має набагато довший період напіввиведення з плазми крові. Однак цей метаболіт є фактично неактивним.

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

Спеціальні групи пацієнтів.

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

У пацієнтів із порушеннями функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення активної речовини. За умов кліренсу креатиніну менше ніж 10 мл/хв рівні гідроксиметаболітів у плазмі крові при досягненні стаціонарного стану приблизно у 4 рази вищі, ніж у нормальних осіб.

Таким чином, метаболіти остаточно виводяться через жовч.

У пацієнтів із хронічним гепатитом або недекомпенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку такі ж, як і у пацієнтів без захворювання печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, 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.

Відома підвищена чутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів препарату.

Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).

III триместр вагітності.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту.

Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).

Печінкова недостатність.

Ниркова недостатність (кліренс креатиніну <15 мл/хв/1,73 м²).

Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу,

гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.

Лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, зі стенокардією та перенесеним інфарктом 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 (у 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 при застосуванні препарату Раптен 75, 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 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, із бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати з обережністю, а пацієнти, особливо особи літнього віку, повинні

перебувати під ретельним наглядом щодо 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 унаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

Препарати, які, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє застосування препаратів калію може призвести до збільшення рівня калію у сироватці крові, що вимагає перебування хворих під постійним контролем.

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

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

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

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. Такі стани потребують моніторингу рівня глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

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

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. При введенні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки може зростати концентрація метотрексату в крові і збільшуватися 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 у нижчих дозах, ніж для хворих, які не застосовують циклоспорин.

Такролімус. При застосуванні НПЗЗ із такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітора кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів як із наявністю, так і з відсутністю в анамнезі епілепсії або судом. Тому слід проявляти обережність при розгляді питання щодо 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. Тому диклофенак рекомендовано призначати принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

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

Міфепристон. НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

Інгібітори CYP2C9. Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад, із вориконазолом), оскільки спільне застосування може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

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

Особливості застосування.

Загальні.

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

Слід уникати застосування препарату Раптен 75 із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і можливості розвитку додаткових побічних ефектів.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні.

Як і інші НПЗЗ, Раптен 75 завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Метабісульфіт натрію у розчині для ін'єкцій також може призвести до окремих тяжких реакцій підвищеної чутливості та до бронхоспазму.

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 із попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку травної системи. 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 травної системи, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, 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 знизити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад, інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або СІЗЗС.

Вплив на печінку.

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо Раптен 75 призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час довготривалого лікування препаратом Раптен 75 як застережний захід призначають регулярний нагляд за функціями печінки.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо

спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування препарату Раптен 75 слід припинити.

Перебіг захворювань, таких як гепатит, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо Раптен 75 застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки.

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. У таких випадках як застережний захід 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 Раптен 75, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Раптен 75 необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або 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.

Призначати диклофенак пацієнтам зі 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 протягом найкоротшого періоду 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 із наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідно проведення

відповідного моніторингу та надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряку.

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 з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, за необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довготривалого лікування пацієнтів із 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 мови) у будь-який час. 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 з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

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 аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

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 Раптен 75 може призвести до порушення фертильності у жінок, тому

не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Слід розглянути питання про відміну препарату Раптен 75 жінкам, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя.

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). Для внутрішньом'язового введення диклофенаку слід використовувати відповідну голку та техніку ін'єкції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу Раптен 75 може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути незабаром після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування

У I і II триместрах вагітності препарат Раптен 75 можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, лише у мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо.

Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону після впливу лікарського засобу Раптен 75 протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування лікарського засобу 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 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 Раптен 75 застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I триместрі 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, що можуть прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном.

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, Раптен 75 протипоказаний під час III триместру вагітності.

Період годування груддю. Як і інші НПЗЗ, диклофенак проникає у материнське молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Як і інші НПЗЗ, Раптен 75 може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендується жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування препарату Раптен 75.

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

Пацієнти, у яких під час лікування препаратом Раптен 75 спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі

Препарат Раптен 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні поспіль. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи інші лікарські форми диклофенаку (таблетки або супозиторії).

Внутрішньом'язова ін'єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової

ін'єкції потрібно дотримуватися зазначених нижче інструкцій. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та парестезії.

Доза зазвичай становить 1 ампулу 75 мг (1 ампула) на добу, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими слід дотримувати інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожную сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину можна комбінувати з іншими лікарськими формами до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

При нападах мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням однієї ампули 75 мг, дозу вводити при можливості одразу ж після застосування супозиторіїв по 100 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза диклофенаку не повинна перевищувати 175 мг у 1-й день.

Немає доступних даних щодо застосування препарату Раптен 75 для лікування нападів мігрені більше ніж один день.

Внутрішньовенна інфузія

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Раптен 75 слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Обидва розчини спершу потрібно буферизувати розчином бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %). Використовувати можна тільки прозорі розчини.

Раптен 75, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані 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 хв – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25-50 мг, після цього застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату Раптен 75 не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗЗ слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які зазвичай більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози (див. також розділ «Особливості застосування»); також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ.

Рекомендована максимальна добова доза препарату Раптен 75 становить 150 мг.

Діти.

Раптен 75, розчин для ін'єкцій, протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня.

Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У випадку тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування. Протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

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

Нижчезазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із введенням препарату Раптен 75 за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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

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

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, втомлюваність; дуже рідко – парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт; частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

З боку органів зору: дуже рідко – розлад зору, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

З боку органів слуху та лабіринту: часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, порушення слуху.

З боку серця: дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда.

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

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: рідко – астма (включаючи диспное); дуже рідко – пневмоніт.

З боку травної системи: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника з кровотечею, гастроінтестинальним стенозом із перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту; дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хворобу Крона), запор, стоматит (у тому числі виразковий стоматит), глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит.

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

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

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

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт), які пов'язані 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, характерні для

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, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Термін придатності. 3 роки. Розчин необхідно використати одразу після відкриття ампули.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Раптен 75, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій.

Упаковка.

По 3 мл (75 мг) в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Хемофарм» АД/«Nemofarm» AD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Белградський шлях б/н, 26300, м. Вршац, Сербія/Beogradski put bb, 26300, Vrsac, Serbia.