

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Олфен<sup>®</sup>-75

(Olfen<sup>®</sup>-75)

## **Склад:**

*діючі речовини:* диклофенак натрію, лідокаїну гідрохлорид моногідрат;

1 ампула (2 мл) містить: диклофенаку натрію 75 мг та лідокаїну гідрохлориду моногідрату 20 мг;

*допоміжні речовини:* динатрію едетат, ацетилцистеїн, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 400, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, від практично безбарвного до злегка жовтого кольору розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.  
Код АТХ М01А В55.

## **Фармакологічні властивості.**

### Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Олфен<sup>®</sup>-75 містить натрієву сіль диклофенаку – нестероїдну діючу речовину з вираженими протиревматичними, протизапальними, знеболювальними та антипіретичними властивостями. Пригнічення біосинтезу простагландинів, які відіграють значну роль у виникненні запалення, болю та підвищення температури, вважається основним механізмом його дії. При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості лікарського засобу зумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується вираженим зникненням ознак та симптомів (болю у стані спокою та при рухах, ранкової скрутості та набряку суглобів), а також помітним покращенням рухової функції.

При посттравматичних / післяопераційних станах з наявністю запалення диклофенак натрію зумовлює швидке зменшення раптового болю та болю при рухах, а також зменшує набряки,

спричинені запаленням та ранами. При одночасному застосуванні з опіоїдами для лікування післяопераційного болю диклофенак натрію значно знижує потребу в них. Лікарський засіб Олфен®-75 проявляє виражений знеболювальний ефект при помірних та тяжких болях неревматичного походження через 15–30 хвилин після введення, його можна застосовувати для початкової терапії запальних та дегенеративних ревматичних захворювань, а також для лікування болю, зумовленого неревматичним запаленням.

### Фармакокінетика.

**Абсорбція.** Після внутрішньом'язового введення 75 мг диклофенаку максимальна концентрація у плазмі крові, що становить в середньому 2,5 мкг/мл, досягається через 20 хвилин. Терапевтична концентрація лікарського засобу Олфен®-75 у плазмі крові становить 0,7–2,0 мкг/мл. Повторне введення лікарського засобу не викликає жодних змін з боку нирок. Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. При дотриманні рекомендованих інтервалів між введеннями не спостерігалось накопичення лікарського засобу в організмі.

**Розподіл.** 99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Уявний об'єм розподілу диклофенаку натрію становить 0,12–0,17 л/кг. Лікарський засіб Олфен®-75 проникає у синовіальну рідину, де максимальна концентрація визначається через 2–4 години після досягнення пікової концентрації в плазмі крові. При цьому період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин. Завдяки цьому навіть через 4–6 годин після введення лікарського засобу концентрація діючої речовини в синовіальній рідині вища, ніж у плазмі крові, і залишається вищою протягом 12 годин.

**Метаболізм.** Приблизно половина всієї кількості введеної діючої речовини піддається метаболізму першого проходження. Унаслідок цього площа під кривою «концентрація/час» (AUC) після перорального або ректального прийому лікарського засобу приблизно у два рази менша AUC, яка спостерігається після парентерального введення еквівалентної дози лікарського засобу.

**Біотрансформація** диклофенаку відбувається шляхом глюкуронування та метоксилювання з утворенням кількох фенольних метаболітів, два із яких є фармакологічно активними, але меншою мірою, ніж сам диклофенак натрію.

**Елімінація.** Диклофенак натрію виводиться із плазми крові з рівнем системного кліренсу  $263 \pm 56$  мл/хв (середній рівень  $\pm$  стандартне відхилення). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові становить 1–2 години. Приблизно 60 % введеної дози виводиться нирками у вигляді метаболітів і менше 1 % – у незміненому вигляді. Частина введеної дози, що лишилася, виводиться у метаболізованому вигляді з жовчю, а потім з калом.

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

**Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів.** Значних відмінностей в абсорбції, метаболізмі та елімінації лікарського засобу у *літніх пацієнтів* не спостерігалось. У *пацієнтів з порушеннями функції нирок* після застосування звичайної дози лікарського засобу не спостерігалось збільшення кількості незміненої діючої речовини. Якщо кліренс креатиніну був менше ніж 10 мл/хв, теоретичний рівень метаболітів у плазмі крові в рівноважному стані був приблизно в 4 рази вищий, ніж у здорових добровольців. Незважаючи на це, в кінцевому результаті метаболіти елімінувалися з жовчю. У випадках порушень функції печінки (хронічний гепатит, компенсований цироз печінки) фармакокінетика та метаболізм лікарського засобу не

відрізняються від таких у пацієнтів із нормальною функцією печінки.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікарський засіб призначати у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій при таких станах:

- запальні або дегенеративні форми ревматизму, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт, остеоартрит, спондилоартрит, вертебральний больовий синдром, позасуглобовий ревматизм;
- гострі напади подагри;
- ниркова та печінкова коліки;
- біль, запалення та набряк після травм та хірургічних втручань;
- тяжкі напади мігрені.

#### ***Протипоказання.***

§ Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;

§ підвищена індивідуальна чутливість до лідокаїну або до інших амідних місцевоанестезуючих засобів;

§ судомні напади в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну;

§ порфірія;

§ міастенія;

§ антикоагулянтна терапія;

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

§ активна форма виразкової хвороби/кровотеча або рецидивна 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;

§ як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, гострий риніт, назальні поліпи або симптоми, подібні до алергії;

§ запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт);

- § печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – П'ю);
- § ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- § застійна серцева недостатність [II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація)];
- § 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;
- § протипоказано для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або при використанні апарату штучного кровообігу);
- § тяжкі порушення провідної системи серця, атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, синдром слабкості синусового вузла, синдром Адамса – Стокса, синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта, повна поперечна блокада серця, брадикардія, кардіогенний або гіповолемічний шок, виражена артеріальна гіпотензія;
- § високий ризик післяопераційної кровотечі, порушень згортання крові, неповного гемостазу, порушень гемопоєзу або цереброваскулярних кровотеч.

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

Можуть спостерігатися такі взаємодії лікарського засобу Олфен®-75 та/або інших лікарських форм диклофенаку.

При одночасному застосуванні диклофенак може збільшувати концентрації *літію та дигоксину* у плазмі крові. Рекомендується контролювати рівні літію та дигоксину у сироватці крові.

Прийом диклофенаку натрію одночасно з *діуретиками або антигіпертензивними лікарськими засобами* (наприклад, β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [АПФ]) може зумовлювати зниження антигіпертензивного ефекту. Такі комбінації слід застосовувати з обережністю, артеріальний тиск у цих пацієнтів, особливо літнього віку, слід ретельно контролювати. Пацієнтам необхідно вживати належну кількість рідини. Рекомендується здійснювати контроль функції нирок на початку супутньої терапії та регулярно надалі, особливо у випадку прийому діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності.

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

Супутнє введення *диклофенаку та інших системних НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), або кортикостероїдів* підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

Рекомендується з обережністю приймати диклофенак натрію з *антикоагулянтами та антитромбоцитарними лікарськими засобами*, тому що їх комбіноване застосування підвищує ризик кровотечі. Хоча доказів впливу диклофенаку на дію антикоагулянтів не виявлено, надходили окремі повідомлення про ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів, які приймали одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому рекомендований пильний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти, і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Одночасне застосування системних НПЗЗ та *селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C)* збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Протидіабетичні лікарські засоби. Встановлено, що диклофенак натрію можна призначати разом із пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами, не впливаючи при цьому на їх клінічні ефекти. Однак є окремі повідомлення про гіпоглікемічні та гіперглікемічні реакції після призначення диклофенаку натрію, які потребували зміни доз гіпоглікемічних препаратів. У зв'язку з цим на тлі такої комбінованої терапії рекомендується контролювати рівень глюкози в крові. Надходили також окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу у разі одночасного застосування диклофенаку та метформіну, особливо у пацієнтів із вже наявним порушенням функції нирок.

Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату у 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 накопиченням метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

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

Є окремі повідомлення про розвиток судом, які, можливо, були результатом одночасного застосування *хінолонових антибіотиків* та НПЗЗ. Судоми можливі 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.

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

*Колестипол та холестирамін* можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку, тому рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

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

НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після застосування *міфепристону*, оскільки

НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

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

Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак одночасно із сильнодіючими *інгібіторами CYP2C9* (такими як сульфінпіразон та вориконазол), оскільки це може призвести до значного збільшення пікової концентрації у плазмі крові та підсилення дії диклофенаку у зв'язку з інгібуванням його метаболізму.

**Алкоголь.** Застосування НПЗЗ та одночасне вживання алкоголю може посилити побічні ефекти діючої речовини, особливо з боку шлунково-кишкового тракту або центральної нервової системи (ЦНС).

Також можуть спостерігатися взаємодії, пов'язані з вмістом лідокаїну гідрохлориду моногідрату.

У разі застосування лідокаїну в комбінації з антиаритмічними засобами, β-адреноблокаторами або антагоністами кальцію слід зважати на адитивний гальмуючий вплив на атріовентрикулярну провідність, внутрішньошлуночкову провідність та силу скорочення.

β-адреноблокатори, пропранолол та інші, а також циметидин, пептидин, бупівакаїн, хінідин, дизопірамід, амітриптилін, нортриптилін, хлорпромазин, імипрамін підвищують рівень лідокаїну в сироватці крові, зменшуючи його печінковий метаболізм.

При інтоксикації серцевими глікозидами, глікозидами наперстянки лідокаїн може посилювати тяжкість атріовентрикулярної (АВ) блокади. Лідокаїн послаблює кардіотонічний ефект серцевих глікозидів.

При одночасному застосуванні з антиаритмічними засобами (аміодароном, верапамілом, хінідином та інші) або протисудомними засобами (похідними гідантоїну) та фенітоїном посилюється кардіодепресивна дія лідокаїну. При одночасному застосуванні з седативними та снодійними засобами, засобами для наркозу (гексобарбітал, тіопентал натрію внутрішньовенно) можливе посилення пригнічувальної дії на ЦНС.

При одночасному застосуванні з прокаїнамідом можливі марення, галюцинації. Лідокаїн може посилювати дію лікарських засобів, що зумовлюють блокаду нервово-м'язової передачі, оскільки останні зменшують провідність нервових імпульсів. Етанол посилює пригнічувальну дію лідокаїну на дихання.

Норепінефрин, мексилетин – підсилюється токсичність лідокаїну (знижується кліренс лідокаїну). Ізадрин і глюкагон – підвищується кліренс лідокаїну. Мідазолам помірно підвищує концентрацію лідокаїну в крові.

Інгібітори моноаміноксидази, аміназин, бупівакаїн, амітриптилін, нортриптилін, імипрамін – при комбінованому застосуванні з лідокаїном підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії та пролонгується місцевоанестезуюча дія останнього.

Наркотичні анальгетики (наприклад морфін) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном посилюється аналгезивний ефект наркотичних анальгетиків, однак підсилюється і пригнічення дихання. Преніламін – підвищується ризик розвитку шлуночкової аритмії типу «пірует». Пропафенон – можливе збільшення тривалості і підвищення тяжкості побічних ефектів з боку

ЦНС. Рифампіцин – можливе зниження концентрації лідокаїну в крові.

Поліміксин В – слід контролювати функцію дихання. Вазоконстриктори (епінефрин, метоксамін, фенілефрин) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном сприяють уповільненню всмоктування лідокаїну і пролонгують дію останнього. Гуанадрель, гуанетидин, мекаміламін, триметафан – при комбінованому застосуванні для спінальної та епідуральної анестезії підвищується ризик вираженої гіпотензії і брадикардії. Ацетазоламід, тіазидні і петльові діуретики – при комбінованому застосуванні з лідокаїном, спричиняють гіпокаліємію і зменшують ефект останнього. Антикоагулянти (у т. ч. ардепарин, далтепарин, данапароїд, еноксапарин, гепарин, варфарин та інші) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном збільшують ризик розвитку кровотеч.

### **Особливості застосування.**

*Загальні рекомендації.* Під час лікування НПЗЗ, селективними або неселективними інгібіторами ЦОГ-2 можуть виникати виразки, кровотечі або перфорації шлунково-кишкового тракту, незалежно від наявності чи відсутності попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

Диклофенак натрію, як і інші НПЗЗ, збільшує ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту. Плацебоконтрольовані 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 порівняльних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку подібний підвищений ризик не може бути виключений. За відсутності таких даних перед використанням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі у пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярною патологією, облітеруючим атеросклерозом периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Диклофенак слід застосовувати тільки після ретельного аналізу можливих ризиків і переваг такого лікування. 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 особливою обережністю пацієнтам із порушенням функції серця та іншими станами, що сприяють затримці рідини. Також слід дотримуватись обережності пацієнтам, які одночасно приймають діуретики чи інгібітори АПФ або схильні до розвитку гіповолемії.

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні лікарського засобу пацієнтам літнього віку. Зокрема, для пацієнтів літнього віку зі слабким здоров'ям та для хворих із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

Слід уникати застосування лікарського засобу Олфен®-75 із системними НПЗЗ, включаючи

селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і ризик розвитку додаткових побічних ефектів.

Як і у разі застосування інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, тяжкої алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптомами такої реакції є біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Нестероїдні протизапальні засоби завдяки своїм фармакодинамічним властивостям можуть маскувати ознаки і симптоми інфекції. При тривалому застосуванні знеболювальних засобів може виникати головний біль, який не можна лікувати збільшенням дози цих препаратів.

Вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). При застосуванні усіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про гастроінтестинальні кровотечі, виразки або перфорації, які можуть бути летальними та виникнути у будь-який момент під час лікування, незалежно від наявності або відсутності попереджувальних симптомів чи серйозних проявів в анамнезі з боку ШКТ. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Диклофенак натрію необхідно застосовувати під медичним наглядом та з обережністю пацієнтам із симптомами, що вказують на шлунково-кишкові захворювання, або з виразкою шлунка чи кишечника, кровотечею, перфорацією ШКТ в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч вищий при підвищенні доз НПЗЗ, у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, а також в осіб літнього віку. Якщо на тлі застосування лікарського засобу Олфен®-75 у пацієнтів розвивається шлунково-кишкова кровотеча або виразка ШКТ, препарат необхідно відмінити.

При застосуванні НПЗЗ у пацієнтів літнього віку частіше виникають небажані реакції, особливо шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними. Щоб зменшити ризик шлунково-кишкових порушень у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, а також в осіб літнього віку, пацієнтів зі слабким здоров'ям або з малою масою тіла, препарат необхідно застосовувати у мінімальній ефективній дозі протягом якомога коротшого проміжку часу. Таким пацієнтам, а також пацієнтам, які регулярно приймають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти / аспірину або інші лікарські засоби, що підвищують ризик небажаної дії на ШКТ, доцільно призначати комбіновану терапію з засобами, які мають захисну дію на слизову оболонку шлунка (наприклад, інгібітори протонної помпи або мізопростол).

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

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, зростає ризик витоку зі шлунково-кишкового анастомозу — ретельний медичний нагляд та обережність необхідні при застосуванні диклофенаку після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті.

Вплив на печінку. Пацієнтам з порушенням функції печінки при призначенні диклофенаку натрію необхідний ретельний медичний нагляд, оскільки на тлі прийому лікарського засобу їхній стан може погіршуватися. На тлі лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, може

підвищуватися рівень одного або кількох печінкових ферментів. Такі зміни спостерігалися при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях дуже часто (приблизно 15 % пацієнтів), проте рідко супроводжувалися клінічними симптомами. У більшості таких випадків зростання цих показників залишається у межах граничних значень. Часто (у 2,5 %) відзначалося помірне зростання цих показників вище норми (від  $\geq 3$  до  $< 8 \times \text{ВМН}$  [верхня межа норми]), у той час як частота значного зростання рівнів цих ферментів ( $\geq 8 \times \text{ВМН}$ ) становила приблизно 1 %. У 0,5 % пацієнтів, окрім підвищення рівнів печінкових ферментів, розвинулися клінічно маніфестні ураження печінки (еозинофілія, висип). Підвищена концентрація ферментів була, як правило, оборотною після припинення застосування лікарського засобу.

Якщо при прийомі лікарського засобу порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо виникають клінічні ознаки або симптоми захворювань печінки (наприклад, гепатит) або інші прояви (наприклад, еозинофілія, висип), диклофенак натрію потрібно відмінити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Необхідно з обережністю застосовувати лікарський засіб Олфен®-75 пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокації нападу.

*Вплив на нирки.* Через важливість простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале застосування великих доз НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до затримки рідини, набряків та артеріальної гіпертензії.

Особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або лікарськими засобами, 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 рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню. Загалом часте та регулярне застосування знеболювальних засобів, особливо комбінації декількох знеболювальних препаратів, може призвести до стійкого ураження нирок, що супроводжується ризиком розвитку ниркової недостатності («аналгетична нефропатія»).

*Вплив на шкіру та підшкірну клітковину.* Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ можуть спостерігатися тяжкі реакції з боку шкіри, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, іноді – з летальним наслідком. Найвищий ризик виникнення даних реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків поява цих реакцій відбувається у межах першого місяця лікування. При перших ознаках появи висипу на шкірі, ураженнях слизових оболонок або будь-яких інших проявах гіперчутливості лікарський засіб Олфен®-75 необхідно відмінити. Як і інші НПЗЗ, рідко диклофенак може викликати алергічні реакції, зокрема анафілактичні/анафілактоїдні, у пацієнтів, які раніше його не приймали.

Пацієнти з системним червоним вовчаком та змішаним захворюванням сполучної тканини мають підвищений ризик асептичного менінгіту.

*Вплив на серцево-судинну систему та на судини мозку.* Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки.

Як правило, диклофенак не рекомендується пацієнтам із серцево-судинним захворюванням (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або

неконтрольованою артеріальною гіпертензією. У разі необхідності застосування диклофенаку пацієнтам із серцево-судинним захворюванням або неконтрольованою артеріальною гіпертензією чи за наявності істотних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) потрібно ретельно зважити ризики/користь і призначати тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування понад 4 тижні.

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію, 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 з застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків. Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, дещо збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

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

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо 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. При наявності у пацієнта застійної серцевої недостатності (II-IV функціональний клас за NYHA) протипоказано застосовувати лікарський засіб.

Вплив на гематологічні показники. Оскільки НПЗЗ можуть тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів, при тривалому застосуванні диклофенаку натрію, як і інших НПЗЗ, рекомендується контролювати гематологічні показники. Пацієнти з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними відхиленнями потребують пильного нагляду.

Астма в анамнезі. У пацієнтів з бронхіальною астмою, сезонними алергічними ринітами, набряком назальної слизової оболонки (назальними поліпами), хронічним обструктивним захворюванням легень або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо якщо вони асоційовані з симптомами, що нагадують алергічний риніт) частіше, ніж у інших пацієнтів, зустрічаються такі реакції на прийом НПЗЗ, як загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків, лейкотрієнова астма, аспіринова астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим для таких пацієнтів рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Як і інші лікарські засоби, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак

натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

*Жіноча фертильність.* Лікарський засіб Олфен®-75 може впливати на жіночу фертильність і тому не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу жінкам, які мають труднощі з зачаттям, а також жінкам, які проходять обстеження стосовно безпліддя.

*Лідокаїн.* Введення лідокаїну можуть здійснювати тільки медичні працівники. Як і інші лідокаїновмісні препарати, лікарський засіб Олфен®-75 слід з обережністю призначати пацієнтам з епілепсією, при порушенні провідності серця, при дихальній недостатності.

Оскільки Олфен®-75 містить лідокаїн, слід врахувати, що при обробці місця ін'єкції дезінфекційними розчинами, які містять важкі метали, підвищується ризик розвитку місцевої реакції у вигляді болючості та набряку. Лідокаїн чинить виражену аритмогенну дію, тому потрібно з обережністю застосовувати лікарський засіб особам зі скаргами на аритмію у минулому.

З обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю помірного ступеня, артеріальною гіпотензією помірного ступеня, неповною АВ-блокадою, АВ-блокадою I ступеня, порушенням внутрішньощуночкової провідності, порушеннями функції печінки і нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 10 мл/хв), порушенням функції дихання, епілепсією, підвищеною судомною готовністю, тяжкою міастенією, після операцій на серці, при генетичній схильності до гіпертермії, ослабленим хворим і пацієнтам літнього віку, при здійсненні ін'єкції у запалену (інфіковану) ділянку.

Під час застосування лідокаїну обов'язковим є ЕКГ-контроль. У випадку порушень діяльності синусового вузла, подовження інтервалу PQ, розширення QRS або при розвитку нової аритмії слід зменшити дозу або відмінити лікарський засіб. Перед застосуванням лідокаїну при захворюваннях серця (гіпокаліємія знижує ефективність лідокаїну) необхідно нормалізувати рівень калію у крові.

*Інше.* Через наявність у складі пропіленгліколю Олфен®-75 може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

*Вагітність.* Застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода, крім того, були повідомлення про звуження артеріальної протоки.

Застосування лікарського засобу Олфен®-75, як і інших лікарських засобів, які містять лідокаїну гідрохлорид моногідрат, протипоказане у період вагітності.

*Годування груддю.* У зв'язку з проникненням НПЗЗ у грудне молоко диклофенак натрію не слід призначати жінкам, які годують груддю. Якщо таке лікування вкрай необхідне, слід припинити годування груддю.

Жіноча фертильність. Застосування лікарського засобу Олфен®-75 може впливати на жіночу фертильність, і тому він не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід розглянути питання про припинення застосування препарату жінкам, які не можуть завагітніти, а також жінкам, які проходять обстеження стосовно безпліддя. На підставі відповідних даних досліджень у тварин не можна виключити порушення репродуктивної функції у самців. Значення цих даних для людини не встановлено.

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

Пацієнтам з порушеннями зору, запамороченням, сонливістю, млявістю, підвищеною втомлюваністю або іншими порушеннями з боку центральної нервової системи слід утриматись від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Дозу підбирає лікар індивідуально. Лікарський засіб слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи мету лікування для кожного окремого пацієнта.

У зв'язку з можливою появою анафілактичних реакцій, аж до розвитку шоку, після введення лікарського засобу Олфен®-75 пацієнт має перебувати під наглядом не менше 1 години, при цьому наготові мають бути засоби, необхідні для надання невідкладної медичної допомоги.

Лікарський засіб Олфен®-75 застосовувати у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій. З метою уникнення ушкоджень нервів або інших тканин на місці введення (вони можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів та зниження чутливості) слід дотримуватися наведених нижче вказівок. Звичайною разовою дозою лікарського засобу є вміст 1 ампули (тобто 75 мг диклофенаку натрію), який вводиться в асептичних умовах внутрішньом'язово 1 раз на добу шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза. Розчин має бути використаний одразу після відкриття ампули. Будь-яку кількість невикористаного розчину потрібно утилізувати.

При сильних болях (наприклад коліки) як виняток лікарський засіб можна вводити 2 рази на добу з інтервалом у кілька годин, обов'язково змінюючи при цьому місце ін'єкції. Поєднання парентерального введення лікарського засобу Олфен®-75 з іншими лікарськими формами препаратів Олфен® (таблетки, капсули, ректальні капсули, гель або пластир) припустимо за умови, що максимальна добова доза диклофенаку натрію не перевищує 150 мг.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням однієї ампули 75 мг, дозу вводити по можливості одразу ж після застосування супозиторіїв по 100 мг у той же самий день (у разі необхідності). Загальна добова доза не має перевищувати 175 мг у перший день. Немає доступних даних щодо застосування лікарського засобу Олфен®-75 для лікування нападів мігрені більше ніж 1 день. Якщо пацієнт потребує подальшої терапії в наступні дні, максимальна добова доза повинна становити до 150 мг (у вигляді розподілених доз, введених у формі супозиторіїв).

Тривалість парентерального застосування Олфен®-75 не має перевищувати 2 днів. Якщо це

необхідно, лікування можна продовжити препаратами Олфен®-50 Лактаб, Олфен®-100 СР Депокапс, Олфен®-100 Ректокапс.

Лікарський засіб Олфен®-75 не застосовувати для внутрішньовенної ін'єкції/інфузії.

*Наявність серцево-судинного захворювання або істотних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.* Лікування диклофенаком загалом не рекомендоване пацієнтам із серцево-судинним захворюванням або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. У разі необхідності пацієнти із серцево-судинним захворюванням, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або за наявності істотних факторів ризику серцево-судинних захворювань повинні отримувати лікування із застосуванням диклофенаку лише після ретельної оцінки ризиків та лише в дозах до 100 мг на добу при курсі лікування понад 4 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування диклофенаку *пацієнтам із нирковою недостатністю* протипоказане (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Спеціальні дослідження у пацієнтів із порушеннями функції нирок не проводилися, в зв'язку з чим не можуть бути дані особливі рекомендації щодо підбору дозування. З обережністю слід застосовувати пацієнтам з порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування диклофенаку *пацієнтам із печінковою недостатністю* протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Спеціальні дослідження у пацієнтів із порушеннями функції печінки не проводилися, в зв'язку з чим не можуть бути дані особливі рекомендації щодо підбору дозування. З обережністю слід застосовувати диклофенак пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнтам літнього віку* коригування початкової дози, як правило, не потрібне, але рекомендується дотримуватись обережності, особливо у разі призначення пацієнтам зі слабким здоров'ям та низькою масою тіла.

*Діти.* Не призначений для застосування дітям.

## ***Передозування.***

### **Диклофенак.**

**Симптоми.** Типові клінічні симптоми передозування диклофенаку натрію невідомі. У випадку передозування може виникнути головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, сплутаність свідомості, втрата свідомості або судоми. У разі тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність і ураження печінки. Передозування може призводити також до розвитку артеріальної гіпотензії, пригнічення дихання та ціанозу.

**Лікування.** Протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості лікарського засобу перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, для дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості лікарського засобу. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування для усунення таких

ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання. Специфічна терапія, наприклад форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не мають особливого значення при виведенні НПЗЗ, враховуючи високий рівень їх зв'язування з білками плазми та екстенсивний метаболізм. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

### Лідокаїн.

**Симптоми.** Оніміння язика і губ, збуджений стан, ейфорія, тривожність, нечіткість зору, тремор, депресія, сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості, пригнічення дихання або зупинка дихання, брадикардія, порушення провідності серця, поперечна блокада серця, коматозний стан, запаморочення, загальна слабкість, зниження артеріального тиску аж до розвитку шоку, тремор, тоніко-клонічні судоми, кома, колапс, можлива атріовентрикулярна блокада. Перші симптоми передозування у здорових людей виникають при концентрації лідокаїну в крові більше 0,006 мг/кг, судоми – при 0,01 мг/кг.

**Лікування.** Припинення введення препарату, оксигенотерапія, протисудомні засоби, вазоконстриктори (норадреналін, мезатон), при брадикардії – холінолітики (0,5–1 мг атропіну). Можливе проведення інтубації, штучної вентиляції легенів, реанімаційних заходів. Діаліз не ефективний.

### **Побічні реакції.**

У випадку виникнення побічних ефектів необхідно звернутися до лікаря. У переліку можливих побічних ефектів враховано інформацію щодо можливої дії активних речовин, що входять до складу лікарського засобу, та інших лікарських форм диклофенаку за умов короткострокового та довгострокового застосування.

Інфекції та інвазії: абсцеси у місці ін'єкції.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (зокрема гемолітична і апластична), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (анафілактичні та анафілактоїдні реакції, в тому числі артеріальна гіпотензія та шок), ангіоневротичний набряк (у тому числі набряк обличчя), відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок.

З боку психіки: дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, невгамовність, психічні розлади.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення сну, сонливість, парестезія, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, порушення смаку, інсульт, порушення чутливості, підвищена втомлюваність, сплутаність свідомості, втрата свідомості аж до коми, галюцинації, м'язові сіпання, моторний блок, дизартрія, дисфагія, ністагм.

З боку органів зору: порушення зору, нечіткість зору, диплопія, неврит зорового нерва, миготіння «мушок», світлобоязнь, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго, шум у вухах, порушення слуху, гіперакузія.

З боку серцево-судинної системи: посилене серцебиття, біль у грудях, інфаркт міокарда, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт, аритмія, брадикардія, уповільнення провідності серця, поперечна блокада серця, зупинка серцевої діяльності, колапс, тахікардія, припливи, синдром Коуніса.

З боку органів дихання: астма (в тому числі задишка), бронхоспазм, пневмоніт, пригнічення або зупинка дихання, риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія, гастрит, блювання з кров'ю, шлунково-кишкові кровотечі, геморагічна діарея, мелена, виразки шлунка і кишечника, у тому числі з кровотечею або без, перфорацією або шлунково-кишковим стенозом, які можуть призвести до перитоніту (іноді з летальними наслідками, особливо у пацієнтів літнього віку), коліт (у тому числі геморагічний, ішемічний коліт і загострення неспецифічного виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (у тому числі виразковий стоматит), глосит, ураження стравоходу, діафрагмоподібні кишкові стриктури, панкреатит.

Гепатобіліарні порушення: підвищений рівень трансаміназ, гепатит, жовтяниця, дисфункція печінки, блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип, кропив'янка, бульозний висип, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лаелла (токсичний епідермальний некроліз), ексfolіативний дерматит, алопеція, фоточутливість, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: затримка рідини в організмі, набряки, гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, нирковий папілярний некроз.

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція.

Загальні порушення та реакції у місці введення: загальне нездужання, злоякісна гіпертермія, слабкість, реакції у місці внутрішньом'язової ін'єкції, наприклад біль, відчуття легкого печіння або ущільнення тканин, набряк, некроз у місці ін'єкції, абсцес у місці ін'єкції.

Повідомлялося 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 тривалий час.

Такі *зорові порушення*, як погіршення зору, затьмарення зору та диплопія, можуть виникати після застосування НПЗЗ і, зазвичай, є оборотними після відміни терапії. 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 обстеження для виключення інших можливих причин.

*Лідокаїн.* Нечасто описувалися алергічні реакції у вигляді кропив'янки, набряку, бронхоспазму або задишки, реакцій кровообігу. Внаслідок швидкого введення (випадкова внутрішньовенна

ін'єкція, ін'єкція у тканину із значним кровообігом) або внаслідок передозування можуть виникнути такі системні реакції, як запаморочення, затьмарення свідомості, сонливість, судоми, стан сплутаності свідомості, нудота, блювання, брадикардія, порушення ритму, зниження артеріального тиску аж до шоку.

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

Термін придатності. 5 років.

Термін зберігання після розкриття ампули – вміст ампули потрібно використати одразу ж після її розкриття; усі невикористані залишки розчину мають бути утилізовані.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в коробці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Лікарський засіб Олфен® -75 не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій.

**Упаковка.** По 2 мл в ампулі, по 5 ампул у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Меркле ГмбХ.

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

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