

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕВІНОПОН

(EVINOPON)

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, майже безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Евінопон – нестероїдний препарат з вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

Диклофенак натрію *in vitro* в концентраціях, еквівалентних тим, які були досягнуті у людини, не пригнічує біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині. Якщо препарат застосовують одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, Евінопон суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція починається негайно, а середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові, що становить приблизно

2,558 ± 0,968 мкг/мл (2,5 мкг/мл ≡ 8 мкмоль/л), досягається приблизно через 20 хвилин. Об'єм абсорбції лінійно пропорційний величині дози.

У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середня максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно 1,875 ± 0,436 мкг/мл (1,9 мкг/мл ≡ 5,9 мкмоль/л). Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі крові, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. На відміну від відповідних результатів перорального застосування, у разі застосування препарату у вигляді супозиторіїв або внутрішньом'язового введення концентрація у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення максимальних рівнів.

Біодоступність.

Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення, тому що цей шлях дає змогу уникнути метаболізму першого проходження через печінку.

Розподіл.

99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами, головним чином з альбуміном (99,4 %).

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де C_{max} встановлюється через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення з синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку у синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі крові і залишається вищою протягом періоду до 12 годин.

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

Метаболізм.

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактною молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилування та метоксилування, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість з яких перетворюється у кон'югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є біологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж для диклофенаку.

Виведення.

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення ± стандартне відхилення). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові становить 1-2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми крові - 1-3 години. Приблизно 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактною 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 з фекаліями.

Особливі групи пацієнтів.

Літні пацієнти. Ніякої різниці залежно від віку пацієнта в абсорбції, метаболізмі або екскреції диклофенаку не спостерігалось, окрім того, що у деяких пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі крові, ніж це спостерігалось у молодих здорових добровольців.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. За умов кліренсу креатиніну менше ніж 10 мл/хв рівень гідроксиметаболітів у плазмі крові приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців.

Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

Пацієнти із захворюваннями печінки. У пацієнтів із хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки кінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у пацієнтів без захворювання печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної колік;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

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

Протипоказання.

- Підвищена гіперчутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки

або кровотечі).

- Активна форма виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація.
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів 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 (класу С за класифікацією Чайлда — П'ю), цироз печінки і асцит.
- Серцева недостатність (функціональний клас II-IV за NYHA — Нью-Йоркська кардіологічна асоціація).
- Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73м²).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.
- Не застосовувати для лікування постопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або при використанні апарату штучного кровообігу).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію або перенесли інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

Протипоказання для 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 більше 160 мкмоль/л).
- Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведено взаємодії, що спостерігалися під час застосування препарату Евінопон, розчину для ін'єкцій, та/або інших лікарських форм диклофенаку.

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

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

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами [наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)] може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнти, особливо хворі літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

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 більш часто (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити запобіжних заходів, оскільки супутнє введення підвищує ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти, і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, 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 підвищує частоту шлунково-кишкових побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС підвищує ризик кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу після введення диклофенаку, коли потрібні зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. При таких станах необхідний моніторинг рівня глюкози у крові, що є

запобіжним заходом під час супутньої терапії.

Також є окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

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

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

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

Колестипол та холестирамін. Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за одну 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 рівні 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 сумісному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом). Це може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

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

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

диклофенаку.

Особливості застосування.

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

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

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 зіставних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку подібний підвищений ризик не може бути виключений. Перед використанням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі для пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Зважаючи на цей ризик, слід вводити найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого терміну лікування.

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

Слід бути обережними при призначенні препарату 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.

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

Як і інші НПЗЗ, Евінопон може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Необхідно суворо дотримуватися інструкцій щодо проведення внутрішньом'язової ін'єкції, щоб уникнути несприятливих реакцій у місці ін'єкції, які можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпестезії, медикаментозної емболії (синдрому Ніколау) та некрозу у місці ін'єкції.

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

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). При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід дотримуватись відповідного вибору голки та техніки ін'єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на травний тракт

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

Застосування НПЗЗ, включно з диклофенаком, може бути пов'язане з підвищенням ризику «неспроможності анастомозу». Необхідне ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні диклофенаку, як і всіх НПЗЗ, після проведення хірургічних втручань на органах шлунково-кишкового тракту.

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 травного тракту, або з наявністю виразки шлунка чи кишечника, кровотечі чи перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). 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, та у пацієнтів літнього віку.

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

Щоб знизити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів 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 (АСК) або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні препарати, що підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад ацетилсаліцилова кислота) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

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

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівні печінкових ферментів можуть підвищуватися. Це явище дуже часто спостерігалось при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Здебільшого підвищення рівнів печінкових ферментів було на межі норми. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалось помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота випадків значного підвищення (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ушкодженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях. Підвищена концентрація ферментів була, як правило, оборотною після припинення застосування препарату. У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або посилюються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування лікарського засобу Евінопон слід припинити.

Обережність необхідна у разі, якщо Евінопон застосовують пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки

Через важливість простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1–10 %) призводить до набряків та артеріальної гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках при застосуванні лікарського засобу Евінопон як запобіжний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Евінопон 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

Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, особливо у високих дозах і тривалий час, дещо підвищує ризик серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (включаючи інфаркт міокарда та інсульт).

Лікування препаратом Евінопон не рекомендується пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. При необхідності такого лікування пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління) Евінопон слід призначати тільки після ретельної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу, якщо тривалість лікування становить більше 4 тижнів.

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати із 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 із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане із деяким збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо ознак та симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які можуть спостерігатися без попереджувальних симптомів. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники

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

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Вплив на дихальну систему

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів з 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 запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербезом або кропив'янкою.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

Фертильність у жінок

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

Особливі застереження щодо неактивних інгредієнтів

Спирт бензиловий

При тривалому застосуванні у великих дозах може накопичуватися в організмі і викликати побічні реакції (так званий «метаболічний ацидоз»). Спирт бензиловий може спричинити легке подразнення.

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

Пропіленгліколь

Оскільки повідомлялося про виникнення різних небажаних реакцій, обумовлених пропіленгліколем, за пацієнтами з порушенням функції нирок або печінки необхідно встановити медичне спостереження.

Натрій

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування лікарського засобу Евінопон з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату.

У I і II триместрах вагітності препарат Евінопон можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо. Як і інші НПЗЗ, препарат протипоказаний в останньому триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності.

Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору 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 Евінопон застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у першому чи другому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу Евінопону протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування Евінопону слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

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

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

На матір 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, Евінопон протипоказаний під час третього триместру вагітності.

Період годування груддю

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

Фертильність

Евінопон може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування лікарського засобу Евінопон.

На підставі відповідних даних досліджень у тварин неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Релевантність цих даних для людини не встановлена.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі

Препарат Евінопон, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити диклофенаком в іншій лікарській формі, наприклад таблетками або супозиторіями.

Внутрішньом'язова ін'єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватись таких інструкцій. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та гіпостезії, медикаментозної емболії (синдрому Ніколау) та некрозу в місці ін'єкції.

Доза зазвичай становить 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 дотримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожен сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами диклофенаку (наприклад таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

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

Немає доступних даних щодо застосування диклофенаку для лікування нападів мігрені більш

ніж один день. Якщо пацієнт потребує подальшої терапії в наступні дні, добова доза не повинна перевищувати 150 мг (у вигляді розподілених доз, введених у формі супозиторіїв).

Внутрішньовенні інфузії

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії лікарський засіб Евінопон 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. Якщо в розчині є кристали або осад, його застосовувати не можна.

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

Рекомендовані альтернативні режими дозування препарату Евінопон, розчину для ін'єкцій:

- для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин; у разі необхідності лікування можна повторити через 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 необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/год аж до максимальної добової дози 150 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

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

Рекомендована максимальна добова доза лікарського засобу Евінопон становить 150 мг.

Підтверджене серцево-судинне захворювання або серйозні серцево-судинні фактори ризику.

Лікарський засіб Евінопон загалом не рекомендується пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань лікарський засіб Евінопон призначати лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу, якщо тривалість лікування перевищує 4 тижні (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність.

Евінопон протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 15мл/хв/1,73м²; див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження у пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Евінопон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність.

Евінопон протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

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

Діти.

Евінопон у лікарській формі розчину 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 разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування. Лікування гострого отруєння НПЗЗ, у першу чергу, підтримувальне та симптоматичне — для усунення таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, через їх значне зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивний метаболізм.

-

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 лікарського засобу Евінопон за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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).

З боку психіки: 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 – розлади зору, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

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

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, часто – артеріальна гіпертензія, дуже рідко – артеріальна гіпотензія, васкуліт, частота невідома – синдром Коуніса.

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

З боку травного тракту: 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 або без, гастроінтестинальним стенозом або 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 хвороба Крона), запор, стоматит (у тому числі виразковий стоматит), глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит.

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

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

З боку сечовидільної системи: часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний 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: дуже рідко – імпотенція.

Дані клінічних досліджень та фармакоепідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як погіршення зору, затьмарення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗЗ і, як правило, вони оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку зорових порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 5 років.

Приготовлені розчини для інфузії підлягають негайному використанню.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Як правило, Евінопон, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій.

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

можна застосовувати інші розчини для інфузій, крім рекомендованих.

Упаковка.

Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, по 3 мл (75 мг) в ампулах № 5, у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БРОС ЛТД/ BROS LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Авгіс і Галініс 15, Неа Кіфісія (Аттіка) 145 64, Греція/

Augis & Galinis 15, Nea Kifisia (Attiki) 145 64, Greece.