ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОБЕРЛ® N75

(DICLOBERL® N75)

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію;

1 мл розчину для ін’єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін’єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

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

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до майже безбарвного, не містить видимих часток.

pH: 8.0 – 9.0.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклоберл® N75 – 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 лікарський засіб застосовувати одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, Диклоберл® N75 часто зменшує потребу в опіоїдах.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом’язової ін’єкції абсорбція розпочинається негайно, в середньому максимальна концентрація у плазмі, що становить приблизно 2,558 ± 0,968 мкг/мл (2,5 мкг/мл приблизно дорівнює 8 мкмоль/л) досягається через 20 хвилин. Об’єм абсорбції лінійно пропорційний до величини дози.

На відміну від відповідних результатів перорального застосування, у разі застосування лікарського засобу 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 максимальна концентрація встановлюється через 2–4 години після досягнення пікового значення у плазмі. Очікуваний період напіввиведення з синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі концентрація діючої речовини у синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі 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 препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна 0,03 мг/кг/добу.

Метаболізм.

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість з яких перетворюється у кон’югати глюкуроніду. Два фенольних метаболіти є біологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж дія диклофенаку.

Виведення.

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення ± SD). Кінцевий період напіввиведення у плазмі становить 1–2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми – 1–3 години.

Приблизно 60 % введенної дози виводиться з 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 з фекаліями.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалося. Окрім того, що у п’яти

пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалося у молодих здорових добровольців.

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

Однак метаболіти остаточно виводяться з жовчю.

Пацієнти із захворюванням 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.

Диклоберл® N 75 показаний дорослим.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших допоміжних речовин, вказаних у розділі *«Склад»*;

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

· активна форма шлункової або кишкової виразки, кровотеча або перфорація;

· відомі реакції в анамнезі бронхоспазму, астми, риніту або кропив’янки після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ;

· невизначені порушення кровотворення;

· активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна 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 нестероїдних протизапальних засобів провокує напади бронхіальної астми, ангіонабряку, кропив'янки або гострого риніту;

· запальні захворювання кишечнику (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт);

· печінкова недостатність;

· ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 15 мл/хв/1,73 м^2);

· захворювання периферичних артерій;

· цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;

· ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію або перенесли інфаркт міокарда;

· застійна серцева недостатність (NYHA II–IV);

· високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч;

· лікування післяопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або застосування апарату штучного кровообігу);

· застосування у дітей та підлітків до 18 років, оскільки вміст діючої речовини занадто високий.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведено взаємодії, що спостерігалися під час застосування Диклоберлу® N75, 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 крові.

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

Фенітоїн. За умов одночасного застосування фенітоїну з диклофенаком, рекомендується моніторинг концентрації фенітоїну в плазмі у зв'язку з очікуваним збільшенням експозиції фенітоїну.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. НПЗЗ можуть знижувати антигіпертензивну ефективність діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів (таких як бета-

блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із обережністю, а пацієнти, особливо 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 періодичній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності.

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

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити запобіжних заходів, оскільки супутнє введення підвищує ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому для того щоб упевнитись, що жодних змін у дозуванні антикоагулянтів не потрібно, рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами (наприклад, похідні сульфонілсечовини) без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі повідомлення як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. З цих причин необхідний моніторинг рівня глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

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

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

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 у 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. Нестероїдні протизапальні засоби (такі як диклофенак натрію) можуть збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на простагландини нирок. У зв'язку з цим його слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для хворих, які циклоспорин не отримують.

Такролімус. При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності. Це може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітору кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ. Це може відбуватися у пацієнтів з або без епілепсії або судом в анамнезі. Таким чином, слід зважено підходити до призначення хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

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

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

Потужні інгібітори CYP2C9. Необхідна обережність рекомендується при сумісному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (такими як сульфінпіразон та вориконазол), що може призвести до значного збільшення максимальної у плазмі крові концентрації та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (такими як рифампіцин), що може призвести до значного збільшення у плазмі крові концентрації та експозиції диклофенаку.

Тенофовір. Одночасне застосування з НПЗЗ може призвести до підвищення рівня азоту сечовини плазми крові та креатиніну, слід контролювати функцію нирок з метою контролю потенційного синергічного впливу на ниркову функцію.

Деферазирокс. Одночасне застосування з НПЗЗ може підвищити ризик шлунково-кишкової токсичності. Необхідний ретельний клінічний моніторинг при одночасному застосуванні деферазироксу з цими речовинами.

Міфепристон. Через теоретичний ризик того, що інгібітори простагландин синтетази можуть змінювати ефективність міфепристону, НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 днів після прийому міфепристону.

Обмежені дані свідчать про те, що одночасне застосування НПЗЗ у день прийому простагландинів не виявляє негативного ефекту на вплив міфепристону або самого простагландину на дозрівання шийки матки або скорочувальну здатність матки і не знижує

клінічну ефективність медикаментозного переривання вагітності.

Пеметрексед. Одночасне застосування з НПЗЗ може зменшити елімінацію пеметрекседу, тому слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз НПЗЗ. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв) слід уникати одночасного застосування пеметрекседу з НПЗЗ протягом 2 днів до та 2 днів після прийому пеметрекседу.

Особливості застосування.

Загальні

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого терміну, необхідного для контролю симптомів. (див. розділ "Спосіб застосування та дози", а також шлунково-кишкові та серцево-судинні ризики нижче).

Слід уникати застосування Диклоберлу® N75 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, Диклоберл® N75 завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції. Дуже рідко описували випадки загострення запальних процесів інфекційного походження (наприклад, розвиток некротизуючого фасциїту), що пов’язано з системним застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов’язано з механізмом дії нестероїдних протизапальних засобів.

Якщо ознаки інфекції з’являються або погіршуються під час застосування Диклоберлу® N75, пацієнтові рекомендується негайно звернутися до лікаря. Необхідно дослідити, чи існують показання для протиінфекційної/антибактеріальної терапії.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров’ю, мелена), утворення виразки або перфорації, інколи з летальними наслідками. Такі явища могли виникати у будь-який час у процесі лікування, незалежно від наявності симптомів-передвісників 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 відмінити. У випадку сильного болю у верхній частині живота, при появі мелени або кривавого блювання пацієнту слід припинити прийом лікарського засобу і негайно звернутися до лікаря.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідним є ретельний медичний нагляд; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, чи з наявністю виразки шлунка або кишечнику, 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.

НПЗЗ, у тому числі й диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком неспроможності шлунково-кишкових анастомозів. При застосуванні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій рекомендується пильний медичний нагляд та обережність.

Пацієнти літнього віку

З обережністю призначають людям похилого віку через супутні захворювання. Зокрема, для пацієнтів літнього віку в ослабленому стані або з низькою масою тіла рекомендується застосування найнижчої ефективної дози.

У пацієнтів літнього віку частіше виникають небажані реакції у разі застосування НПЗЗ, особливо таких як шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування слід розпочинати та підтримувати 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 підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, необхідно повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо шлунково-кишкові кровотечі). Також рекомендована обережність у лікуванні пацієнтів, 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 (СІЗЗС).

Вплив на печінку

Необхідно проявити обережність перед тим, як розпочинати лікування у пацієнтів з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися на тлі терапії диклофенаком.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або більше печінкових ферментів може підвищуватися. При тривалому лікуванні диклофенаком або при його повторному введенні слід проводити регулярний контроль функції печінки у якості застережного заходу.

При появі клінічних ознак патології печінки диклофенак необхідно негайно відмінити.

При застосуванні диклофенаку може виникнути гепатит без попередніх симптомів. Обережність необхідна у разі, якщо диклофенак застосовувати пацієнтам з 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 порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, 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 при застосуванні диклофенаку. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку з застосуванням диклофенаку дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри, деякі з них були летальними, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик розвитку цих реакцій у пацієнтів спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування Диклоберлу® N75 необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості. У таких випадках пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря і більше не приймати Диклоберлу® N75.

Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини

Пацієнтам з аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак (СЧВ) та змішаними захворюваннями сполучної тканини, Диклоберл® N75 слід застосовувати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, оскільки пацієнти мають схильність до розвитку певних побічних ефектів, наприклад асептичного менінгіту (див. розділ "Побічні реакції").

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 якомога коротший період та у найнижчій ефективній добовій 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 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 збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних подій (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-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Лікування диклофенаком пацієнтів із вираженими факторами ризику

розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління) слід проводити лише після ретельної оцінки. Пацієнти повинні бути проінформовані щодо ознак та симптомів серйозних антитромботичних випадків (наприклад, біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть виникнути без попередження. У таких випадках пацієнту слід негайно звернутися до лікаря.

Реакції підвищеної чутливості також можуть розвинутися до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда. Наявні симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудній клітці, що виникає при алергічній реакції на диклофенак.

Реакції в місці ін'єкції

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

Вплив на гематологічні показники

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

Як і інші НПЗЗ, Диклоберл® N75 може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Астма в анамнезі

У пацієнтів з бронхіальною астмою, сезонним алергічним ринітом, 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), реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка виникають частіше, ніж в інших пацієнтів. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербежем 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 Диклоберлу® N75 може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Якщо жінка має труднощі з зачаттям або проходить обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну Диклоберлу® N75.

Інші застереження

Бензиловий спирт може спричинити токсичні реакції та анафілактичні реакції у немовлят

віком до 3 років.

Цей лікарський засіб містить 105 мг бензилового спирту на одну ін'єкцію. Бензиловий спирт може викликати алергічні реакції.

Цей лікарський засіб містить 200 мг пропіленгліколю в кожному мл, що еквівалентно 600 мг на ін'єкцію.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на ін'єкцію, тобто практично не містить натрію.

Слід чітко дотримуватися інструкції стосовно внутрішньом’язового введення для уникнення побічних реакцій у місці введення, що можуть призвести до слабкості м’язів, паралічу м’язів, гіпестезії, медикаментозної емболії (синдрому Ніколау) та некрозу в місці введення.

При тривалому застосуванні диклофенаку необхідно регулярно перевіряти функції печінки та нирок, а також картину крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки у плода після лікування НПЗЗ у другому триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Тому у I і II триместрах вагітності Диклоберл® N75 не слід застосовувати, крім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У таких випадках рекомендується застосовувати його лише в мінімальній ефективній дозі, при цьому тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки, якщо мав місце вплив диклофенаку протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки. 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 інгібітору 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 інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і летального наслідку для 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 Диклоберл® N75 застосовувати жінкам, які прагнуть завагітніти, або у

І триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

- порушення функцій нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідрамніоном (див. вище);

вплив на матір наприкінці вагітності і новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;

- гальмування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, диклофенак протипоказаний під час ІІІ триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

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

Фертильність

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, застосування Диклоберлу® N75 може вплинути на фертильність жінки, тому не є рекомендованим жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають труднощі із зачаттям, або ті, хто проходить обстеження з приводу безпліддя, повинні припинити застосування Диклоберлу® N75.

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

Пацієнти, у яких під час лікування Диклоберлом® N75 спостерігаються порушення зору, запаморочення, головокружіння, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами. Особливо це стосується одночасного застосування з алкоголем.

Застереження

Пропіленгліколь, що входить до складу Диклоберлу® N75, може спричиняти симптоми, що нагадують такі, як після вживання алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі

Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції (75 мг диклофенаку натрію). У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції.

Внутрішньом'язова ін'єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватися наступних інструкцій. Оскільки такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та парестезії.

Доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула) на добу, яку слід вводити 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 дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням 75 мг диклофенаку; дозу вводити при 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 Диклоберлу® N75 для лікування нападів мігрені більш ніж один день.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика Диклоберлу® N75 не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, нестероїдні протизапальні засоби слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку побічних 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 Диклоберлу® N75 становить 150 мг.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок від легкого до середнього ступеня зменшення дози не потрібне (для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю див. розділ *«Особливості застосування»*).

Порушення функції печінки

При порушенні функції печінки від легкого до середнього ступеня зменшення дози не потрібне (для пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки див. розділ «*Особливості застосування*»).

Поводження з ампулами системи OPC (one-point cut)

Надпилювання ампули не потрібне!

Кольоровою крапкою повернути догори.

Дозволити розчину стекти зверху ампули донизу шляхом постукування або струшування.

Кольоровою крапкою повернути догори.

Надламати наконечник ампули донизу.

Препарат слід використати одразу після першого відкриття ампули.

Діти.

Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін’єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми передозування.

Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. До того ж може бути гіпотензія, утруднене дихання і ціаноз. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Терапевтичні заходи при передозуванні.

Протягом 1 години після випадкового застосування потенційно токсичної кількості препарату може бути доцільним застосування активованого вугілля. Як альтернатива, для дорослих може бути необхідним промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно

токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. Залежно від клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

При оцінці побічних реакцій застосовують такі критерії частоти їх виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/100, < 1/1000); рідко (≥ 1/1000, < 1/10000); дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Що стосується наведених нижче побічних реакцій, то необхідно враховувати, що вони переважно залежать від дози та варіюються в індивідуальному порядку. Нижчезазначені побічні реакції включають такі, що пов’язані із введенням Диклоберлу® N75 за умов короткострокового або довготривалого застосування.

Інфекції та паразитарні захворювання	
Дуже рідко:	загострення запальних процесів інфекційного походження; симптоми асептичного менінгіту, такі як скутість шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка або помутніння свідомості; абсцес у місці ін’єкції
З боку крові та лімфатичної системи	
Дуже рідко:	порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), гемолітична та апластична анемія. Першими ознаками можуть бути гарячка, біль у горлі, поверхневі ранки в порожнині рота, грипоподібні симптоми, виражена слабкість, носові кровотечі та шкірні крововиливи
З боку імунної системи	
Часто:	реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип і свербіж
Нечасто:	кропив’янка
Рідко:	реакції гіперчутливості, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи звуження дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром, пришвидшене серцебиття, гіпотензію і шок)
Дуже рідко:	ангіонабряк (включаючи і набряк обличчя); алергічний васкуліт і пневмоніт
Психіатричні розлади	
Дуже рідко:	дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість та інші психічні розлади
З боку нервової системи	

Часто:	порушення з боку центральної нервової системи, такі як: головний біль, запаморочення, переднепритомний стан, збудження або сонливість
Рідко:	слабкість
Дуже рідко:	парестезія, порушення відчуття смаку, порушення пам’яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, гостре порушення мозкового кровообігу
Частота невідома:	сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання
З боку органів зору	
Дуже рідко:	розлад зору (затуманення зору та 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
Частота невідома:	синдром Коуніса
З боку судин	
Дуже рідко:	артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Рідко:	астма (включаючи диспное)
Дуже рідко:	пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто:	шлунково-кишкові скарги, такі як: нудота, блювання та діарея, а також незначні шлунково-кишкові кровотечі, у рідкісних випадках з розвитком анемії, диспепсія, метеоризм, біль у шлунку, анорексія
Рідко:	криваве блювання, геморагічна діарея, мелена, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, виразки шлунка або кишечнику з кровотечею, гастроінтестинальний стеноз з перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту
Дуже рідко:	стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, ураження стравоходу, коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, діафрагмоподібні стриктури кишечнику, панкреатит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Часто:	збільшення рівня трансаміназ
Нечасто:	порушення функції печінки, особливо при тривалій терапії, гепатит з або без жовтяниці (у рідкісних випадках можливий миттєвий гепатит навіть без попередніх симптомів)

Рідко:	розлади печінки
Дуже рідко:	миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність
З боку шкіри та підшкірних тканин	
Часто:	шкірні висипання
Нечасто:	втрата волосся
Рідко:	кропив’янка
Дуже рідко	екзантема, екзема, еритема, мультиформна еритема, реакції фоточутливості, пурпура (включаючи алергічну пурпуру), бульозні висипання, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, свербіж
Частота невідома:	фіксований медикаментозний висип, генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип
З боку нирок та сечовивідних шляхів	
Нечасто:	утворення набряків, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію або із нирковою недостатністю
Дуже рідко:	гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія (інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирок). Нефротичний синдром.
Загальні порушення та порушення у місці введення	
Часто:	реакції у місці ін’єкції, біль у місці ін’єкції, затвердіння у місці ін’єкції
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
Інші можливі побічні реакції	
Рідко:	реакції гіперчутливості на бензиловий спирт

З боку імунної системи

При розвитку хоча б одного з указаних симптомів, які можуть з’явитися навіть при першому застосуванні, Диклоберл® N75 слід відмінити і забезпечити пацієнту негайну медичну допомогу.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик артеріальних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту), пов’язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Зорові порушення

Такі зорові порушення, як погіршення зору, затуманення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗЗ і, як правило, є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик стосовно даного 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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С!

Для захисту від дії світла ампули зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Несумісність.

Як правило, Диклоберл® N75, розчин для ін’єкцій, не слід змішувати з іншими розчинами для ін’єкцій.

Упаковка. По 3 мл в ампулі із безбарвного скла, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.