ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОДИФЕН

(CLODIFEN)

Склад:

діюча речовина: диклофенак;

1 мл розчину для ін’єкцій містить диклофенаку натрію 25 мг;

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

допоміжні речовини: пропіленгліколь; натрію метабісульфіт (Е 223); спирт бензиловий; маніт (Е 421); натрію гідроксид або кислота хлористоводнева розведена; вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина лікарського засобу – диклофенак – нестероїдний засіб із вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази). Простагландини відіграють провідну роль у виникненні запалення, болю та жару. Диклофенак натрію *in vitro* в концентраціях, еквівалентних тим, які були досягнуті у людини, не пригнічує біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині.

Якщо диклофенак застосовують одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, він суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом’язової ін’єкції абсорбція починається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}), що становить приблизно 2,5 мкг/мл, досягається приблизно через 20 хв.

У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, C_{max} становить приблизно 1,9 мкг/мл. Більш короткий час інфузії призводить до вищої C_{max}, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. Після внутрішньом’язової ін’єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи введення супозиторіїв концентрація диклофенаку у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення максимального рівня. Після перорального застосування або ректального введення приблизно половина абсорбованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження»).

Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) після внутрішньом’язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального застосування, тому що цей шлях дає змогу уникнути метаболізму першого проходження через печінку.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення диклофенаку не відбувається.

Розподіл

Приблизно 99,7 % диклофенаку зв’язується з протеїнами плазми крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Уявний об’єм розподілу за розрахунками становить 0,12−0,17 л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальна концентрація встановлюється через 2-4 години після досягнення максимального значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення ($t_{1/2}$) зі синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня максимального значення у плазмі крові концентрація диклофенаку в синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі крові та 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, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна 0,03 мг/кг/добу.

Метаболізм

Біотрансформація диклофенаку відбувається в печінці частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5-гідрокси-, 4',5-дигідрокси- та 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак), більшість із яких перетворюється у кон’югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є біологічно активними, однак їх дія виражена значно менше, ніж для диклофенаку.

Виведення

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

метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має набагато довший $t_{1/2}$, однак є фактично неактивним. Приблизно 60 % введеної дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон’югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон’югати. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч кишечником.

Лінійність/нелінійність

Концентрація у плазмі крові демонструє лінійну залежність від дози.

Спеціальні групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики диклофенаку після одноразового застосування. При кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв рівень гідроксиметаболітів у плазмі крові приблизно в 4 рази вищий, ніж у здорових добровольців. Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб при внутрішньом’язовому введенні призначений для лікування:

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

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до інших компонентів лікарського засобу;
- наявність кровотечі або перфорації травного тракту в анамнезі, пов'язаної з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);

· активна форма виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація;

· активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (2 або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі);

- застосування пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту/назальних поліпів, або симптомів, подібних до алергії;
- запальні захворювання кишечнику (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт);
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73 м^2);
- серцева недостатність (NYHA II-IV);
- 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;
- високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч;
- лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);
- III триместр вагітності;
- період годування груддю;
- дитячий вік (до 18 років).

Тільки для внутрішньовенного застосування:

- одночасне застосування НПЗЗ або антикоагулянтів (у тому числі низькі дози гепарину);
- наявність в анамнезі геморагічного діатезу, підтверджена або підозрювана цереброваскулярна кровотеча в анамнезі;
- операції, пов'язані з високим ризиком кровотечі;
- наявність бронхіальної астми в анамнезі;
- помірне або тяжке порушення функції нирок (креатинін плазми крові >160 мкмоль/л);
- гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами можливі такі взаємодії.

Літій. Можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується здійснювати

моніторинг рівня літію у плазмі крові.

Дигоксин. Можливе підвищення концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується здійснювати моніторинг рівня дигоксину у плазмі крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби (наприклад, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)). Можливе зниження антигіпертензивного ефекту через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таку комбінацію слід застосовувати з 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 регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію (наприклад, калійзберігаючі діуретики, циклоспорин, такролімус, триметоприм). Можливе підвищення рівня калію у плазмі крові. У разі застосування такої комбінації моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Можливе підвищення ризику кровотечі. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю. 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 для впевненості, що ніякі зміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Інші НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)) та кортикостероїди. Можливе підвищення ризику кровотечі та виразок травного тракту. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). При одночасному застосуванні з НПЗЗ можливе підвищення ризику кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидіабетичні засоби. 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, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. При таких станах необхідний моніторинг рівня глюкози в 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 із вже існуючими порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Можливе пригнічення кліренсу метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки може зростати концентрація метотрексату в плазмі 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 при наявності НПЗЗ.

Циклоспорин. Можливе збільшення нефротоксичності 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. Можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітора кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі повідомлення про розвиток судом у пацієнтів як з наявністю, так і з відсутністю в анамнезі епілепсії або судом. Слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

Фенітоїн. Можливе збільшення експозиції фенітоїну. Рекомендується здійснювати моніторинг рівня фенітоїну у плазмі крові.

Колестипол та холестирамін. Можлива затримка або зменшення абсорбції диклофенаку. Тому диклофенак рекомендується застосовувати принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Можливе посилення серцевої недостатності, зниження швидкості клубочкової фільтрації та підвищення рівня глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон. Можливе зменшення ефекту останнього. НПЗЗ, у тому числі диклофенак, не слід застосовувати протягом 8-12 діб після застосування міфепристону.

Інгібітори CYP2C9 (наприклад, вориконазол). Можливе значне збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Індуктори CYP2C9 (наприклад, рифампіцин). Можливе значне зменшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок посилення його метаболізму. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Особливості застосування.

Загальні

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникати у будь-який час під час лікування НПЗЗ, незалежно від селективності до ЦОГ-2, навіть за відсутності попереджувальних симптомів або сприятливого анамнезу.

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

Слід уникати застосування лікарського засобу зі системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-якої синергічної користі та можливості розвитку додаткових побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Плацебо-контрольовані дослідження виявили підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Безпосередня кореляція цього ризику зі селективністю окремих НПЗЗ до ЦОГ-1/ЦОГ-2 дотепер не встановлена. Через відсутність зіставних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку можливість подібного підвищеного ризику не може бути виключена. За відсутності таких даних перед застосуванням лікарського засобу слід проводити ретельну оцінку ризику та користі у 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.

Вплив НПЗЗ на нирки включає затримку рідини із набряками та/або артеріальною гіпертензією. Через це лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції серця та іншими станами, що спричиняють затримку рідини. Також слід дотримуватись обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

Наслідки зазвичай є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку зі слабким здоров’ям та для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози диклофенаку. У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки застосування лікарського засобу слід припинити.

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

Як і інші НПЗЗ, диклофенак, навіть без попереднього застосування, може зумовити розвиток алергічних реакцій (включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції) (див. розділ «Побічні реакції»). При прогресуванні реакцій гіперчутливості може також розвиватися синдром Коуніса – тяжка алергічна реакція, яка може призвести до інфаркту міокарда. Симптоми подібних реакцій можуть включати біль у грудях, виникнення якого пов’язано з алергічною реакцією на диклофенак.

Для уникнення розвитку побічних реакцій у місці введення, що можуть включати м’язову слабкість, параліч м’язів, гіпестезію, медикаментозну емболію (синдром Ніколау) та некроз тканин, слід суворо дотримуватися відповідних вказівок щодо внутрішньом’язового введення лікарського засобу.

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 як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку травного тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які застосовують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, слід припинити застосування лікарського засобу.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів та з особливою обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, пацієнтам з

наявністю виразки шлунка або кишечнику, кровотечі або 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 побічних 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 з 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 одночасного застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик побічної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію зі застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад, інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в травному тракті).

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або СІЗЗС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, може бути пов’язано з підвищеним ризиком розвитку неспроможності шлунково-кишкового анастомозу. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати та під ретельним медичним наглядом пацієнтам після хірургічного втручання на органах травного тракту.

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ферментів може підвищуватися. Це дуже часто спостерігалося при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов’язані з підвищеннями на межі норми. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалося помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень (≥ 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 зазвичай була оборотною після припинення застосування диклофенаку. Під час довгострокового лікування як застережний захід слід здійснювати регулярний моніторинг функції печінки. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов’язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування лікарського засобу слід припинити.

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

При застосуванні лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки слід здійснювати ретельний моніторинг стану таких пацієнтів, оскільки він може загостритися (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із 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 набряків та артеріальної гіпертензії. Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про затримку рідини та набряк, лікарський засіб слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функції нирок, та пацієнтам зі суттєвим зниженням позаклітинного об’єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках слід здійснювати моніторинг функції нирок.

Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

Під час застосування диклофенаку дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків — протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості слід припинити застосування лікарського засобу.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) застосовувати лікарський засіб можна лише після ретельної клінічної оцінки.

Застосування диклофенаку, особливо у високих дозах і протягом тривалого часу, може бути пов’язане з дещо підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (включаючи інфаркт міокарда та інсульт).

Зазвичай не рекомендується застосовувати лікарський засіб 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) лікарський засіб слід застосовувати тільки після ретельної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом якомога коротшого періоду 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.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку (віком від 65 років).

Пацієнтам з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня слід здійснювати моніторинг стану та надати рекомендації, оскільки у зв'язку зі застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та виникнення набряків.

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

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою застосовувати диклофенак не рекомендується. Застосування лікарського засобу у разі необхідності можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних захворювань (наприклад, біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які спостерігалися без попереджувальних симптомів. Такі симптоми можуть розвинутися у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. При застосуванні лікарського засобу слід здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

При тривалому лікуванні, як для інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові.

Застосування пацієнтам з астмою в анамнезі

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів із набряком слизової оболонки носа (назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше, ніж у інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербежем 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.

Застосування пацієнтам із системним червоним вовчаком (СЧВ) та змішаними захворюваннями сполучної тканини

У таких пацієнтів може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

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 лікарського засобу слід дотримуватись відповідного вибору голки та техніки ін’єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на фертильність у жінок

Застосування диклофенаку 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 припинення застосування лікарського засобу.

Застереження щодо допоміжних речовин

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

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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 підвищився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Було показано, що у тварин застосування інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та смерті 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.

Перший/другий триместр вагітності

У I і II триместрах вагітності лікарський засіб можна застосовувати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Якщо лікарський засіб застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або вагітна жінка у першому чи другому триместрі вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування — якомога коротшою.

Олігогідрамніон / порушення функції нирок у новонароджених / звуження артеріальної протоки

Застосування НПЗЗ з 20-го тижня вагітності може призвести до порушення функції нирок у плода, що може викликати олігогідрамніон, а у деяких випадках — порушення функції нирок у

новонародженого. Ці побічні ефекти зазвичай виникають через кілька днів або тижнів лікування, хоча у рідкісних випадках олігогідрамніон розвивався вже через 48 годин після початку застосування НПЗЗ. Олігогідрамніон часто минає після припинення лікування НПЗЗ. Тривалий олігогідрамніон може призводити до серйозних ускладнень, наприклад до контрактур кінцівок та затримки розвитку легенів. За даними деяких постмаркетингових клінічних спостережень, порушення функції нирок у новонароджених іноді вимагало проведення інвазивних процедур, таких як обмінне переливання крові або діаліз.

Крім того, повідомлялося про звуження артеріальної протоки після застосування НПЗЗ у другому триместрі вагітності, яке в більшості випадків зникало після припинення лікування.

Якщо лікування триває більше ніж 48 годин, варто розглянути доцільність ультразвукового моніторингу навколоплідної рідини та серцевої діяльності плода. У разі виникнення олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки слід припинити застосування лікарського засобу та провести відповідне лікування згідно з клінічною практикою.

Третій триместр

Під час третього триместру вагітності застосування лікарського засобу протипоказане.

Під час III триместру усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють:

Ризики для плода:

- серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок (див. вище).

Ризики для жінки наприкінці вагітності та для новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при застосуванні дуже низьких доз;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Період годування груддю

Як і інші НПЗЗ, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, лікарський засіб не слід застосовувати під час годування груддю. Якщо лікування для матері вважається необхідним, дитину потрібно перевести на штучне вигодовування.

Фертильність

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може вплинути на фертильність жінки. Лікарський засіб не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування лікарського засобу.

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.

Якщо під час лікування НПЗЗ спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальною рекомендацією є індивідуальне визначення дози.

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

Дорослі

Лікарський засіб застосовують не більше двох діб. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями диклофенаку.

Внутрішньом'язове застосування

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

Лікарський засіб Клодифен слід вводити шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку. Звичайна доза становить 75 мг (1 ампула) 1 раз на добу. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до 2 ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю).

Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами диклофенаку (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної дози 150 мг на добу.

Тяжкі напади мігрені

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням 1 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 повинна перевищувати 150 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування диклофенаку 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).

Внутрішньовенне застосування

Лікарський засіб слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії. Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії вміст ампули слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину

натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Обидва розчини потрібно буферизувати розчином бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %).

Слід використовувати тільки прозорі розчини.

Лікарський засіб не вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані альтернативні режими дозування:

- для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг лікарського засобу слід 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 хвилин – 1 годину після хірургічного втручання слід ввести навантажувальну дозу 25-50 мг лікарського засобу, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для пацієнтів літнього віку коригування початкової дози лікарського засобу зазвичай не потрібне. Однак рекомендується дотримуватися обережності, виходячи зі стану пацієнтів, особливо це стосується ослаблених пацієнтів літнього віку або осіб з низькою масою тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти (віком до 18 років)

Лікарський засіб у формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям та підліткам.

Пацієнти з підтвердженим серцево-судинним захворюванням або серйозними серцево-судинними факторами ризику

Загалом застосування лікарського засобу не рекомендується пацієнтам зі серцево-судинними захворюваннями чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтам зі серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань застосовувати лікарський засіб слід лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 $м^2$; див. розділ «Протипоказання»).

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

Лікарський засіб 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. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб у 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, нудоту, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальну кровотечу, діарею, запаморочення, дезорієнтацію, збудження, кому, сонливість, дзвін у вухах, втрату свідомості або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування

Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, складається головним чином з підтримувальних заходів та симптоматичного лікування. Підтримувальні заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку травного тракту та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, внаслідок їх високого зв’язування з протеїнами плазми крові та інтенсивного метаболізму.

Побічні реакції.

Нижчезазначені побічні реакції включають такі, що пов’язані із введенням диклофенаку за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

З боку крові та лімфатичної системи:

дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну

анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи:

рідко – гіперчутливість, 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, розлади 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 та лабіринту:

часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, порушення слуху.

З боку серця:

нечасто* – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда; частота невідома – синдром Коуніса.

З боку судинної системи:

часто – артеріальна гіпертензія, дуже рідко – артеріальна гіпотензія, васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – астма (включаючи диспное); дуже рідко – пневмоніт.

З боку травної системи:

часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, зменшення апетиту; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечнику з кровотечею, гастроінтестинальним стенозом з 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 кишечнику, 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 – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – бульозне висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, свербіж, алергічна пурпура Шенлейна — Геноха; частота невідома — фіксований медикаментозний висип, генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні порушення та порушення у місці введення:

часто – реакція у місці ін'єкції, біль, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції; дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції; частота невідома – медикаментозна емболія (синдром Ніколау).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

дуже рідко – імпотенція.

Опубліковані дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний зі 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 порушення зору, погіршення зору і диплопія, являються ефектами класу НПЗЗ і зазвичай є оборотними після припинення застосування диклофенаку. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, спричиняють розвиток візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час застосування лікарського засобу, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

*Частота відображає дані довготривалого лікування високими дозами (150 мг на добу).

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.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Зазвичай розчин для ін’єкцій не можна змішувати з іншими ін’єкційними розчинами.

Розчини натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % для інфузій без бікарбонату натрію як добавки мають ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Не можна застосовувати інші розчини для інфузії, крім рекомендованих.

Упаковка.

3 мл розчину для ін’єкцій у скляних ампулах; 5 ампул у контурній чарунковій упаковці;

1 контурна чарункова упаковка в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ОПЗЧ, квартал Г.О.Паша, 6-та вулиця, №30, Черкезкой/Текірдаг, Туреччина/

COSB G.O.Pasa Mah. 6. Cad. No:30, Cerkezkoy/Tekirdag, Turkey.