

## ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **ДИКЛОФЕНАК-ТЕВА** **(DICLOFENAC-TEVA)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* диклофенак натрію;

1 ампула (3 мл) містить 75 мг диклофенаку натрію;

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

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний або зі злегка зеленувато-жовтим відтінком розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ М01А В05.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Диклофенак-Тева – нестероїдний препарат із 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, та він суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція починається одразу, а середня максимальна концентрація у плазмі, що становить приблизно  $2,558 \pm 0,968$  мкг/мл ( $2,5$  мкг/мл =  $8$  мкмоль/л), досягається приблизно через 20 хв. 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 становить приблизно  $1,875 \pm 0,436$  мкг/мл ( $1,9$  мкг/мл =  $5,9$  мкмоль/л). Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ), тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. На відміну від перорального застосування, при застосуванні препарату у вигляді супозиторіїв або внутрішньом'язовому введенні концентрація його 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 застосування, оскільки ці шляхи застосування дають змогу уникнути метаболізму першого проходження через печінку.

*Розподіл*

99,7 % диклофенаку зв'язується з білками плазми, 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 із синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через дві години після досягнення  $C_{max}$  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

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 гідроксилування та метоксилування, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість із 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 становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  SD). Термінальний 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 % введеної дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

### *Спеціальні групи пацієнтів*

*Літні пацієнти.* Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалось, окрім того, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалось 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 препарату після одноразового застосування. За умов кліренсу креатиніну менше ніж 10 мл/хв рівні 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.**

- Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі).
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.

- Ниркова недостатність.
- Застійна серцева недостатність (НУНА II–IV).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.
- Лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений 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 щодо внутрішньовенного застосування

- Одночасне застосування НПЗЗ або антикоагулянту (в тому числі низьких доз гепарину).
- Наявність в анамнезі геморагічного діатезу, підтверджена або підозрювана цереброваскулярна кровотеча в анамнезі.
- Операції, пов'язані з високим ризиком кровотечі.
- Бронхіальна астма в анамнезі.
- Помірне або тяжке порушення ниркової функції (креатинін сироватки крові >160 мкмоль/л).
- Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

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

Можуть спостерігатися такі взаємодії препарату Диклофенак-Тева та/або інших препаратів диклофенаку.

*Літій.* За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня літію у сироватці.

*Дигоксин.* За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби.* Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Тому 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.

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

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно.

Тому 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, та кортикостероїди.* Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

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

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами

без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. При таких станах необхідний моніторинг рівня глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

*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 диклофенак застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

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

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

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

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

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

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

*Міфепристон.* Диклофенак натрію не слід застосовувати протягом 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки він може зменшити ефект останнього.

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Обережність рекомендується при спільному застосуванні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад, з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення  $C_{max}$  у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

### **Особливості застосування.**

#### *Загальні рекомендації*

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

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

Необхідно бути обережними при призначенні препарату пацієнтам літнього віку. Зокрема, пацієнтам літнього віку зі слабким здоров'ям та хворим із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

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

Диклофенак натрію завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

#### *Вплив на травну систему*

При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, 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 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.

При застосуванні диклофенаку, як і всіх НПЗЗ, необхідним є ретельне медичне спостереження. Особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій вищий при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації.

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

Щоб знизити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів 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 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 пацієнти 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 можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, АСК) або СІЗЗС.

#### *Вплив на печінку*

Потрібен ретельний медичний нагляд при застосуванні препарату пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час тривалого

лікування препаратом Диклофенак-Тева потрібен регулярний нагляд за функціями печінки.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинфілія, висипання), застосування препарату Диклофенак-Тева слід припинити.

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

Застереження необхідні у разі, якщо Диклофенак-Тева застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

#### *Вплив на нирки*

Оскільки при застосуванні диклофенаку, зафіксовано затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

#### *Вплив на шкіру*

При застосуванні диклофенаку натрію, як і інших НПЗЗ, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Диклофенак-Тева необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

#### *Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини*

У пацієнтів із СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

#### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти*

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом якомога коротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

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

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

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), що можуть виникнути у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

#### *Вплив на гематологічні показники*

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

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

### *Астма в анамнезі*

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

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

### *Фертильність у жінок*

Застосування препарату Диклофенак-Тева може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Слід розглянути питання про відміну препарату у жінок, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя.

### *Внутрішньом'язові ін'єкції*

Необхідно чітко дотримуватися інструкцій щодо внутрішньом'язових ін'єкцій з метою уникнення небажаних явищ у місці ін'єкції, які можуть призвести до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпестезії та некрозу у місці ін'єкції.

### *Діти*

Диклофенак у формі розчину для ін'єкцій не слід призначати недоношеним дітям або новонародженим. Застосування бензилового спирту може призвести до токсичної та анафілактоїдної реакції у дітей віком до 3 років.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Вагітність

У I і II триместрах вагітності препарат Диклофенак-Тева 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 III триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Зафіксовано, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Якщо

Диклофенак-Тева застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

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

Вплив диклофенаку 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, препарат протипоказаний під час III триместру вагітності.

Період годування груддю

Як і інші НПЗЗ, диклофенак натрію проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Тому препарат не слід застосовувати під час годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

Фертильність

Як і інші НПЗЗ, диклофенак натрію 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 препарату.

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

Пацієнти, у яких під час лікування препаратом Диклофенак-Тева 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 мету лікування для кожного окремого пацієнта.*

#### *Дорослі*

Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, не можна застосовувати більше 2 днів. У разі необхідності можна продовжити лікування із застосуванням диклофенаку натрію у формі таблеток або супозиторіїв.

#### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватися таких правил.

Доза зазвичай становить 75 мг (одна ампула) на добу, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза. 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 кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату (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 100 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза не повинна перевищувати 175 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування диклофенаку натрію для лікування нападів мігрені більше одного дня.

#### *Внутрішньовенні інфузії*

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії диклофенак натрію слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Використовувати можна тільки прозорі розчини.

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

Рекомендовані альтернативні режими дозування диклофенаку натрію, 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/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/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

#### *Пацієнти літнього віку*

Коригування дози не потрібне, але через можливу появу побічних реакцій необхідно з особливою ретельністю спостерігати за пацієнтами літнього віку.

Рекомендована максимальна добова доза диклофенаку натрію становить 150 мг.



***Діти.***

Не призначений для застосування дітям.

***Передозування.***

Симптоми. Типові клінічні симптоми передозування диклофенаку натрію невідомі. У випадку передозування може виникнути головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У випадку тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність і ураження печінки.

Лікування. Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

***Побічні реакції.***

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

Нижчезазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із введенням диклофенаку натрію за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Загальні порушення та порушення у місці введення препарату:* часто – реакція у місці ін'єкції, біль, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції; дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції.

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг/добу) та при тривалому застосуванні.

### ***Термін придатності.***

5 років.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Зберігати ампули у коробці.

### ***Несумісність.***

У зв'язку з відсутністю досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

### ***Упаковка.***

По 3 мл розчину в ампулі, по 5 ампул у блістері; по 1 або по 2 блістери в коробці.

### ***Категорія відпуску.***



За рецептом.

**Виробник.**

Меркле ГмбХ.

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

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