

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОДИФЕН

(CLODIFEN)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

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 препарату – диклофенак – нестероїдний засіб 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, препарат 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, 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, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3-4 годин. На відміну від відповідних результатів перорального застосування, у разі застосування препарату у вигляді супозиторіїв або внутрішньом'язового введення концентрація у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення максимальних рівнів.

Біодоступність.

Площа під кривою «концентрації-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.

Розподіл.

Близько 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 крові. Очікуваний період напіввиведення із синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку в 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 в печінці частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилування та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, 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 становить 263 ± 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 кишечником.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції диклофенаку не спостерігалось.

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 диклофенаку після одноразового застосування. При кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв рівні гідроксиметаболітів у плазмі крові приблизно в 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

Пацієнти з порушенням 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.

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 коліки;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до інших компонентів препарату;
- наявність кровотечі або перфорації травного тракту в анамнезі, пов'язаної з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- 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 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 (кліренс креатиніну < 15 мл/хв/1,73 м²);
- застійна 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 наступні 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 ангіотензинперетворюючого 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.

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 більш часто.

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). Можливе підвищення ризику кровотечі та виразок травного тракту. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). При одночасному застосуванні з НПЗЗ можливе підвищення ризику кровотечі у травному тракті.

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 з вже існуючими порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Можливе пригнічення кліренсу метотрексату в ниркових каналцях, 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 у присутності 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 інгібітору 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.

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

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

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).

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

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 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, слід припинити застосування препарату.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, слід здійснювати ретельний

моніторинг стану пацієнтів та з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, пацієнтів 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 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 із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад, інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

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

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують одночасно засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або СІЗЗС.

Вплив на печінку.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ферментів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування препаратом 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 препарату слід припинити.

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

При застосуванні препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки слід здійснювати ретельний моніторинг стану таких пацієнтів, оскільки він може загостритися.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із печінковою порфірією через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про затримку рідини та набряки. Препарат 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 ниркові функції, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках слід здійснювати моніторинг функцій нирок.

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

Вплив на шкіру.

Під час застосування НПЗЗ, у тому числі диклофенаку, дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. 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 препарату.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

Застосовувати препарат 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 протягом якомога коротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку (понад 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 із 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/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 препарату у разі необхідності 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, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які можуть відбутися 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 препарату слід здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

При тривалому застосуванні препарату, як і 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 анальгетиків/анальгетична 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 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.

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

У таких пацієнтів може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Вплив на фертильність у жінок.

Застосування препарату 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 препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

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 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.

У I і II триместрах вагітності препарат можна застосовувати 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.

Якщо препарат застосовують жінкам, які прагнуть завагітніти, або у першому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

на плід:

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

на матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

- можливі подовження часу кровотечі; антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;
- гальмування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

У III триместрі вагітності застосування препарату протипоказано.

Період годування груддю.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак проникає у грудне молоко в невеликій кількості. Препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Вплив на фертильність.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак 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.

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.

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

Дорослі

Препарат застосовують не більше 2-х 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 парестезії.

Препарат 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 кожену 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/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 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 для лікування нападів мігрені більше ніж 1 день.

Внутрішньовенне застосування.

Препарат 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 застосовувати тільки прозорі розчини.

Препарат не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані альтернативні режими дозування препарату:

- для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг препарату 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/добу;
- для профілактики післяопераційного болю через 15 хвилин - 1 годину після хірургічного втручання слід ввести навантажувальну дозу 25-50 мг препарату, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика диклофенаку не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗЗ слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених

пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ. Рекомендована максимальна добова доза препарату становить 150 мг.

Діти.

Препарат у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми.

Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми, як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування.

У разі передозування слід здійснювати симптоматичне лікування. Протягом однієї години після застосування перорально потенційно токсичної кількості диклофенаку слід розглянути можливість застосування активованого вугілля, промивання шлунка (у дорослих). При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи.

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 побічні реакції включають такі, що пов'язані із введенням диклофенаку 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).

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:

дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда.

З боку судинної системи:

дуже рідко – артеріальна гіпертензія, 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, анорексія; рідко – гастрит,

гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника 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 кишечника, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: 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), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: 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.

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 із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг/добу) та при тривалому застосуванні.

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, являються ефектами класу НПЗЗ і, як правило, є оборотними після припинення застосування диклофенаку. 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 застосування препарату, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Розчин для ін'єкцій не можна змішувати з іншими ін'єкційними розчинами.

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.

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

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

Виробник.

Мефар Ілач Сан. А.Ш./

Mefar Ilac San. A.S.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рамазаноглу Мах. Енсар Джад. № 20, 34906 Курткой – Пендик/Стамбул,
Туреччина/

Ramazanoglu Mah. Ensar Cad. No: 20, 34906 Kurtkoy – Pendik/Istanbul,
Turkey.