

## КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### 1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.

ДИКЛОФЕНАК, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, по 3 мл в ампулі поліетиленовій; по 5, 10 або 50 ампул у пачці з картону.

### 2. Якісний і кількісний склад.

Склад на 1мл розчину:

Назва речовини	Кількість, мг	Концентрація розчину
<i>Діюча речовина:</i>		
диклофенак натрію	25 мг	25 мг/мл
<i>Допоміжні речовини:</i>		
– маніт (Е 421)		
– натрію метабісульфіт (Е 223)		
– бензиловий спирт		
– пропіленгліколь		
– натрію гідроксид		
– вода для ін'єкцій		

### 3. Лікарська форма.

Розчин для ін'єкцій.

### 4. Клінічна інформація:

#### 4.1. Терапевтичні показання.

Препарат при внутрішньому'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.

#### 4.2. Дози та спосіб застосування.

Загальною рекомендацією є індивідуальне визначення дози. Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів.

*Дорослі*

Лікарський засіб Диклофенак, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити диклофенаком натрію в іншій лікарській формі (гастрорезистентні таблетки або супозиторії).

### *Внутрішньом'язова ін'єкція*

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватись таких інструкцій. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів та гіпостезії, медикаментозної емболії (синдром Ніколау). Доза зазвичай становить 75 мг (одна ампула) на добу, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожен сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами, які містять диклофенак натрію (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням однієї ампули 75 мг, дозу вводять при можливості одразу ж після застосування супозиторіїв по 75 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування лікарського засобу Диклофенак, розчин для ін'єкцій, для лікування нападів мігрені більш ніж один 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).

### *Внутрішньовенні інфузії*

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії лікарського засобу Диклофенак, розчин для ін'єкцій, слід розвести у 100–500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Обидва розчини спершу потрібно буферизувати розчином бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %). Використовувати можна тільки прозорі розчини. Якщо в розчині є кристали або осад, його застосовувати не можна.

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

Рекомендовані альтернативні режими дозування лікарського засобу Диклофенак, розчин 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 декілька годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг на добу;
- для профілактики післяопераційного болю через 15 хв – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25–50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Для пацієнтів літнього віку коригування початкової дози зазвичай не потрібне. Однак рекомендується дотримуватись обережності, виходячи зі стану пацієнтів, особливо це стосується ослаблених пацієнтів літнього віку або осіб з низькою масою тіла (див. розділ 4.5).

#### *Педіатрична популяція (пацієнти віком до 18 років)*

Препарат Диклофенак у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям віком до 18 років.

#### *Підтверджене серцево-судинне захворювання або серйозні серцево-судинні фактори ризику*

Лікування диклофенаком загалом не рекомендується пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід застосовувати лікарський засіб Диклофенак, розчин для ін'єкцій, лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів (див. розділ 4.5).

#### *Ниркова недостатність*

Лікарський засіб Диклофенак протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; див. розділ 4.4).

Спеціальні дослідження у пацієнтів із порушенням функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Лікарський засіб Диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок (див. розділ 4.5).

#### *Печінкова недостатність*

Лікарський засіб Диклофенак протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ 4.4).

Спеціальні дослідження у пацієнтів із порушенням функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Лікарський засіб Диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня (див. розділ 4.5).

### **4.3. Діти.**

Препарат Диклофенак у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям віком до 18 років.

### **4.4. Протипоказання.**

- Відома гіперчутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту 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 пептичної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки / кровотечі або рецидивуюча пептична виразка / кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту / назальних поліпів, або симптомів, подібних до алергії.
- Запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Серцева недостатність (NYHA II–IV).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.
- Лікування постопераційного болю при аортокоронарному 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.

#### Тільки 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.

#### 4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

##### *Загальні*

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникати у будь-який період під час лікування НПЗЗ, незалежно від селективності до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), навіть за відсутності попереджувальних симптомів або сприятливого анамнезу. Слід уникати застосування лікарського засобу Диклофенак зі системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через можливість розвитку додаткових побічних реакцій (див. розділ 4.6). Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози диклофенаку протягом найкоротшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

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 диклофенаку 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 диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями серцевої функції та іншими станами, що спричиняють затримку рідини. Також слід дотримуватись обережності у пацієнтів, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Наслідки зазвичай є більш серйозними у пацієнтів літнього віку, тому слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку зі слабким здоров'ям та для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу. У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Диклофенак, його застосування слід припинити. Як і інші НПЗЗ, лікарський засіб Диклофенак завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

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

##### *Вплив на травну систему*

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 із 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 лікарський засіб Диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, застосовуючи диклофенак, необхідним є ретельне медичне спостереження. Особливу обережність слід проявляти при призначенні лікарського засобу Диклофенак пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик шлунково-кишкових кровотеч вищий при

збільшенні дози НПЗЗ, 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 для пацієнтів, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози АСК або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної 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 шлунково-кишковому 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 селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (див. розділ 4.6).

НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні лікарського засобу Диклофенак після операції на шлунково-кишковому тракті.

#### *Вплив на печінку*

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо лікарський засіб Диклофенак призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися (див. розділ 4.9). Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку рівень одного або більше печінкових ферментів може підвищуватися. Це дуже часто спостерігалось 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) спостерігалось помірне підвищення (від  $\geq 3$  до  $< 8$  разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень ( $\geq 8$  разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ушкодженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях. Підвищена концентрація ферментів була зазвичай оборотною після припинення застосування препарату. У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, перебіг захворювань, таких як гепатит, може проходити без продромальних симптомів.

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

#### *Вплив на нирки*

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

Оскільки при застосуванні диклофенаку повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ 4.4). У таких випадках як застережний захід при застосуванні лікарського засобу Диклофенак рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передувало лікуванню.

### *Вплив на шкіру*

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі лікарського засобу Диклофенак, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання та медикаментозну емболію, також відому як синдром Ніколау (особливо після необережного підшкірного введення). Під час застосування лікарського засобу Диклофенак слід дотримуватися відповідного вибору голки та техніки ін'єкцій (див. розділ «Несумісність»). Найвищий ризик виникнення таких реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків ці реакції з'являються впродовж першого місяця лікування. При перших проявах висипу на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших проявах гіперчутливості лікарський засіб Диклофенак слід негайно відмінити.

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

### *Реакції у місці ін'єкції*

Повідомлялося про реакції у місці ін'єкції після введення диклофенаку внутрішньом'язово, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію, також відому як синдром Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід вибирати відповідну голку та дотримуватися відповідної техніки ін'єкцій (див. розділ 4.2).

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

У пацієнтів зі 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 гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки.

Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, 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).

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

Оскільки кардіоваскулярний ризик диклофенаку може зростати із збільшенням дози та тривалості лікування, диклофенак необхідно застосовувати протягом можливого найкоротшого 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. 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 зі застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане із незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних явищ (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 лікарський засіб Диклофенак не рекомендовано, за необхідністю застосування 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, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

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

*Вплив на гематологічні показники*

При тривалому застосуванні лікарського засобу Диклофенак, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові.

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

*Вплив на дихальну систему (астма в анамнезі)*

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів з набряком слизової оболонки носа (назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до риніту 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, свербіжем або кропив'янкою.

Особлива обережність рекомендується у разі парентерального застосування диклофенаку пацієнтам із бронхіальною астмою, оскільки симптоми можуть загострюватися.

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

*Фертильність у жінок*

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

*Важлива інформація про допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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

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

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

*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, із бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують 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 4.5).

*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 (див. розділ 4.5).

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі (див. розділ 4.5). Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

*Інші НПЗЗ та кортикостероїди.* Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту шлунково-кишкових побічних реакцій (див. розділ 4.5).

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС може підвищити ризик кровотечі у шлунково-кишковому тракті (див. розділ 4.5).

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу після введення диклофенаку, 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.

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

*Метотрексат.* 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.

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

*Антибактеріальні хінолони.* Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ.

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

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

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

*Міфепристон.* НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗЗ може зменшити його ефект.

*Інгібітори СYP2C9.* Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами СYP2C9 (наприклад, із вориконазолом), оскільки це може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

*Індуктори СYP2C9.* Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з індукторами СYP2C9 (наприклад, із рифампіцином), оскільки це може призвести до значного збільшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

#### 4.7. Застосування під час вагітності та 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 інгібітора 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*

У I і II триместрах вагітності лікарський засіб Диклофенак можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Якщо лікарський засіб Диклофенак застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або вагітна жінка у I чи II триместрі вагітності, доза препарату 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 реакції спостерігаються в середньому через кілька днів або тижнів лікування, хоча у рідкісних випадках олігогідрамніон розвивався вже через 48 годин після початку застосування НПЗЗ. Олігогідрамніон часто, але не завжди минає після припинення лікування НПЗЗ. Ускладнення тривалого олігогідрамніону можуть включати, наприклад, контрактури кінцівок та затримку розвитку легенів. У деяких постмаркетингових клінічних спостереженнях порушення функції нирок у новонароджених вимагало проведення інвазивних процедур, таких як обмінне переливання крові або діаліз.

Крім того, повідомлялося про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі, яке зникає в більшості випадків після припинення лікування.

Якщо застосування лікарського засобу Диклофенак триває більше ніж 48 годин, слід розглянути доцільність ультразвукового моніторингу навколоплідної рідини та серця плода. У разі виникнення олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки необхідно відмінити лікарський засіб Диклофенак та провести відповідне лікування згідно з клінічною практикою. Під час III триместру усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють:

##### ризик для плода:

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

##### ризик для жінки наприкінці вагітності та для новонародженого:

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

Отже, диклофенак протипоказаний під час III триместру вагітності.

##### *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 Диклофенак не слід застосовувати під час годування груддю. Якщо лікування вважається необхідним, дитину слід перевести на штучне вигодовування.

##### *Фертильність*

Лікарський засіб 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 диклофенаку.

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

#### **4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.**

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

#### **4.9. Побічні реакції.**

Побічні реакції наведені за класами систем органів та класифікуються за такою 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 (частоту не можна оцінити на основі доступних даних).

Нижчезазначені побічні реакції включають такі, що пов'язані із введенням лікарського засобу Диклофенак за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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

*З боку імунної системи:* рідко – 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 жахи, дратівливість та інші психічні розлади.

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

*З боку органів зору:* дуже рідко – 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:* нечасто\* – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда; частота невідома – синдром Коуніса.

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

*З боку судинної системи:* часто – артеріальна гіпертензія; дуже рідко – 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, зменшення апетиту; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без, гастроінтестинальним стенозом або перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечника, панкреатит.

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

недостатність.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – шкірні висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання, екзема,

еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ексfolіативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура Шенлейна – Геноха, свербіж; невідомо – фіксоване медикаментозне висипання.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

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

Метааналіз даних клінічних досліджень та фармакоепідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний зі застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг/добу) та при тривалому застосуванні (див. розділ 4.5).

#### *Зорові порушення*

Такі зорові порушення, як погіршення зору, затьмарення зору та диплопія, є ефектами класу НПЗЗ і зазвичай є оборотними після відміни препарату. 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 лікування лікарським засобом Диклофенак, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

*Побічні реакції, отримані в постмаркетинговий період (частота невідома)*

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* часто – реакція у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції; дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції, медикаментозна емболія (синдром Ніколау).

#### 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 їхнім 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>.

### **4.10. Передозування.**

*Симптоми.* Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаком відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми, як блювання, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дзвін у вухах або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

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

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

### **5. Фармакологічні властивості. Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ. M01A B05.

#### **5.1. Фармакодинамічні властивості.**

Диклофенак – нестероїдний препарат з 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 препарат застосовують одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, диклофенак суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

## 5.2 Фармакокінетичні властивості.

### *Абсорбція*

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить 2,5 мкг/мл, досягається приблизно через 20 хв. У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середня максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно 1,9 мкг/мл. Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі крові, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3–4 годин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи застосування супозиторіїв концентрація у плазмі крові швидко знижується одразу після досягнення пікового рівня. Після перорального застосування або ректального введення приблизно половина абсорбованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження»). Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального застосування або ректального введення.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного застосування. За умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

### *Розподіл*

99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами сироватки 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 ( $C_{max}$ ) встановлюється через 2–4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення зі синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку у синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі крові і залишається вищою протягом періоду до 12 годин.

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

### *Метаболізм*

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактною молекулою, 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 фармакологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж для диклофенаку.

### *Виведення*

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі крові становить 1–2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми крові – 1–3 години. Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має набагато довший період напіввиведення, однак є фактично неактивним. Приблизно 60 % введеної дози виводиться зі сечею у вигляді метаболітів. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

### *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 препарату не спостерігалось, окрім того, що у пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі крові, ніж це спостерігалось у молодих здорових добровольців.

**Пацієнти з порушенням функції нирок.** У пацієнтів із порушенням 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 теоретичний рівень метаболітів у плазмі крові у рівноважному стані приблизно у 4 рази вище, ніж у здорових добровольців. Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

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

### 5.3. Доклінічні дані з безпеки.

Середня смертельна доза диклофенаку при пероральному введенні становить, за даними різних джерел, у щурів: 53–63 мг/кг; у мишей: 95–170 мг/кг; у кроликів –157 мг/кг, що дозволяє віднести його до III класу помірно токсичних речовин.

Негативною особливістю токсикодинаміки більшості НПЗЗ є їх деструктивний вплив на хрящову тканину шляхом пригнічення синтезу протеогліканів, колагену II типу і гіалуронової кислоти хондроцитами. У той же час деякі НПЗЗ, до яких належить і диклофенак, стимулюють анаболічну функцію хрящової тканини шляхом інгібуючої дії на продукцію інтерлейкіну-1 і експресію рецептора цього цитокіну, сприяють інтенсифікації синтезу факторів росту, включаючи трансформуючий фактор росту-1, інгібують деградацію агрекана, гальмують катаболізм хряща, нейтралізують дію металопротейнази і знижують інтенсивність апоптозу хондроцитів. Показано, що *in vitro* диклофенак у концентраціях, еквівалентних терапевтичним концентраціям у людей, не пригнічує біосинтез протеогліканів, а *in vivo* пригнічує активність хондроцитів реберного хряща, але стимулює хондроцити суглобового хряща.

Диклофенак не чинить вираженого токсичного впливу на інші органи і системи тварин при його введенні в терапевтичних дозах.

## 6. Фармацевтична інформація:

### 6.1. Допоміжні речовини.

Маніт (Е 421), натрію метабісульфіт (Е 223), бензиловий спирт, пропіленгліколь, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

### 6.2. Основні випадки несумісності.

Зазвичай лікарський засіб Диклофенак, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій.

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 використовувати інші розчини для інфузії, крім рекомендованих.

### 6.3. Термін придатності.

2 роки.

### 6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

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

### 6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

По 3 мл в ампулі поліетиленовій.

**6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності)**

Відсутні.

**7. Власник реєстраційного посвідчення / Виробник лікарського засобу.**

ТОВ «ФАРМАСЕЛ».

**8. Номер реєстраційного посвідчення.**

**9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.**

**10. Дата останнього перегляду.** *15.01.2026*