

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДИКЛАК®**  
**(DICALAC®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* diclofenac;

3 мл розчину містять 75 мг диклофенаку натрію (25 мг/мл);

*допоміжні речовини:* N-ацетилцистеїн, спирт бензиловий, маніт (E 421), натрію гідроксид, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин практично без видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Диклофенак натрію є нестероїдною сполукою з вираженими протизапальними та знеболювальними властивостями. Основним механізмом дії цієї речовини вважається пригнічення біосинтезу простагландинів, які відіграють важливу роль у виникненні запалення та болю.

Застосування диклофенаку сприяє збільшенню об'єму рухів в уражених суглобах.

У досліджах *in vitro* у концентраціях, еквівалентних тим, які досягаються при лікуванні пацієнтів, диклофенак не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

Диклак® проявляє також позитивний вплив у випадку нападів мігрені.

При посттравматичних та післяопераційних станах із наявністю запалення Диклак® полегшує болі під час руху і зменшує набряки, спричинені запаленням та ранами.

Якщо диклофенак натрію застосовують одночасно з опіоїдними знеболювальними засобами для зняття післяопераційного болю, необхідність у них суттєво зменшується.

Диклак®, розчин для ін'єкцій, особливо необхідний на початку лікування запальних та дегенеративних ревматичних хвороб та больового стану внаслідок запалення неревматичного походження.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.*

Після введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), досягається приблизно за 20 хвилин. Величина абсорбції лінійно залежить від дози. У випадку введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин середня максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Площа під концентраційною кривою (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно вдвічі більша, ніж після перорального або ректального застосування, тому що в останньому випадку приблизно половина активної субстанції метаболізується під час першого проходження через печінку. Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умов дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

*Розподіл.*

99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами сироватки крові, головним чином з альбумінами. Уявний об'єм розподілу становить 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальні концентрації встановлюються через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини складає від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку в синовіальній рідині перевищує цей показник і залишається вищою протягом 12 годин.

*Біотрансформація.*

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронізації вихідної молекули, але переважно за рахунок гідроксилування та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, два з яких біологічно активні, але меншою мірою, ніж диклофенак.

#### *Виведення.*

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить  $263 \pm 56$  мл/хвилину, період напіввиведення – 1-2 години. Близько 60 % отриманої дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів. Менше 1 % виводиться у вигляді незміненої сполуки, решта виводиться у вигляді метаболітів із жовчю.

#### *Спеціальні групи пацієнтів.*

Не спостерігалось ніякої різниці щодо вікової залежності в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату. Однак у деяких пацієнтів літнього віку після 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії концентрація диклофенаку в плазмі крові була на 50 % вище, ніж це спостерігалось у молодих здорових осіб.

У пацієнтів із порушенням функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування накопичення активної речовини не відбувалось.

У пацієнтів із хронічним гепатитом або цирозом 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 артрити, 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.***

- Підвищена чутливість 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 епізоди встановленої виразки або кровотечі).
- III триместр вагітності.
- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів 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 (NYHA 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.

#### ***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.

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

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням препарату Диклак®, 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 рівнів літію у сироватці крові.

*Дигоксин:* за умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину в сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби:* супутнє застосування диклофенаку натрію та інших НПЗЗ із діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнтам, особливо особам літнього віку, необхідно ретельно контролювати рівень артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ внаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

Препарати калію, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити більш часто.

*Інші НПЗЗ та кортикостероїди:* супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку травного тракту. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби:* рекомендується вжити застережні заходи, 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 в пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС):* супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС може підвищити ризик кровотечі в 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 із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. Такі стани потребують моніторингу рівнів глюкози в плазмі крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

*Колестипол та холестирамін:* одночасне застосування диклофенаку та колестиполу або холестираміну зменшує всмоктування диклофенаку приблизно на 30 % та 60 % відповідно. Препарати слід приймати з інтервалом у кілька годин.

*Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби.* Препарати, які стимулюють ферменти метаболізму, наприклад, рифампіцин, карбамазепин, фенітоїн, звіробій (*Nuregicum perforatum*) тощо, теоретично здатні зменшувати концентрації диклофенаку натрію у плазмі крові.

*Метотрексат:* застосування НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після приймання метотрексату може призводити до підвищення концентрації метотрексату та, відповідно, його токсичних ефектів. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводять до підвищення рівня метотрексату. 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 та такролімус:* диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину. У зв'язку з цим його слід застосовувати у нижчих дозах, ніж хворим, які циклоспорин не отримують. Такий ризик виникає і при лікуванні такролімусом.

*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 розгляді питання про застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

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

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

*Потужні інгібітори СYP2C9.* Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами СYP2C9 (наприклад, з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

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

### ***Особливості застосування.***

При застосуванні всіх нестероїдних протизапальних засобів у будь-який час упродовж лікування можуть виникати шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорації з або без попереджувальних симптомів, без серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі, і вони можуть мати летальні наслідки. Ризик виникнення вищезазначених явищ у хворих літнього віку підвищується. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі диклофенак натрію необхідно відмінити.

Дуже рідко в зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи Диклак®, спостерігались алергічні реакції, у тому числі анафілактичні/анафілактоїдні, та реакції з боку шкіри, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик виникнення таких реакцій існує на початку терапії, у перший місяць лікування. Застосування препарату Диклак® слід припинити при першій появі висипання на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознаках гіперчутливості.

НПЗЗ можуть збільшити ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть виявитися летальними, у зв'язку з чим Диклак® не рекомендується застосовувати для лікування післяопераційного болю під час операції з аортокоронарного шунтування. Як і інші НПЗЗ, Диклак® завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

### ***Застереження.***

#### ***Загальні.***

Слід уникати застосування препарату Диклак® одночасно із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-якої синергічної дії і можливість розвитку додаткових побічних ефектів.

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 найнижчі ефективні дози.

#### ***Астма в анамнезі.***

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, з набряками слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів частота виникнення побічних реакцій на НПЗЗ зростає. До таких реакцій відносяться: загострення астми (аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. Таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих на алергію, наприклад, зі шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Особливі застереження рекомендуються пацієнтам із бронхіальною астмою у випадку, коли Диклак® застосовується парентерально, оскільки симптоми можуть загострюватися.

#### ***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 серйозні наслідки в пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при призначенні препарату Диклак® пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик шлунково-кишкових кровотеч, улцерациї або перфорації зростає при підвищенні дози НПЗЗ, у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо при ускладненнях типу геморагії або перфорації, та в осіб літнього віку, тому лікування їм слід проводити, застосовуючи найнижчу ефективну дозу впродовж якомога коротшого часу.

Таким пацієнтам, а також пацієнтам, які потребують супутньої низької дози ацетилсаліцилової кислоти, слід застосовувати комбіновану терапію протекторними препаратами (наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи).

Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні ліки, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти, антитромботичні засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Диклак® необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких є запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона або неспецифічні виразкові коліти, та встановлювати ретельний медичний нагляд за ними у зв'язку з можливістю загострення стану.

#### *Вплив на печінку.*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Диклак® призначають пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Лікування диклофенаком натрію, як і іншими НПЗЗ, може призвести до підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів, тому під час застосування препарату Диклак® потрібний регулярний нагляд за функцією печінки в якості застережного заходу. Якщо під час лікування функція печінки погіршується або спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування препарату слід припинити. При лікуванні диклофенаком натрію перебіг гепатиту може проходити без продромальних симптомів.

Обережність необхідна у випадку призначення Диклаку® пацієнтам із печінковою порфірією через імовірність провокації нападу.

#### *Вплив на нирки.*

Оскільки при лікуванні НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини та набряки, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок (у т. ч. із функціональною нирковою недостатністю на тлі гіповолемії, нефротичного синдрому, вовчакової нефропатії та декомпенсованого цирозу печінки), 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 рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

#### *Вплив на шкіру.*

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі препарату Диклак®, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний 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. Застосування препарату Диклак® 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.

#### *Вплив на гематологічні показники.*

При тривалому застосуванні диклофенаку натрію рекомендується моніторинг показників крові. Як і інші НПЗЗ, Диклак® може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу.

#### *Вплив на серцево-судинну систему*

Призначати диклофенак пацієнтам із 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 якомога коротший період та в 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 із 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.

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, у тому числі і диклофенаку, особливо у великих дозах та протягом тривалого часу, може збільшуватися ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (інфаркту міокарда та інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курінням). Пацієнти слід бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення) яке може відбутися у будь який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

#### *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 із алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

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

#### *Фертильність у жінок.*

Застосування препарату Диклак® 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 відміну препарату Диклак®.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

#### *Вагітність.*

У I і II триместрах вагітності препарат Диклак® можна призначати лише в 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 останньому триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки в плода).

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

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Було показано, що в 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. Якщо Диклак® 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.

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 полоїв.

Отже, Диклак® протипоказаний під час III триместру вагітності.

*Період годування груддю.*

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, Диклак® не слід застосовувати під час годування груддю.

*Фертильність.*

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, Диклак® 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 Диклак®.

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

Пацієнти, у яких під час лікування диклофенаком натрію спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, мають 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 завдання лікування у кожного окремого пацієнта.*

*Дорослі*

Препарат Диклак®, розчин для ін'єкцій, не застосовувати більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками Диклак®.

*Внутрішньом'язова ін'єкція.*

З метою запобігання пошкодженню нервової або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватися наступних правил.

Добова доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула), яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза. У тяжких випадках (наприклад, коліки, добову дозу можна збільшити до 2 ін'єкцій по 75 мг, інтервал між якими має становити кілька годин (по 1 ін'єкції у кожен сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклак® (наприклад, таблетками) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

В умовах нападу мігрені, згідно з клінічним досвідом, слід якомога раніше ввести внутрішньом'язово 75 мг диклофенаку натрію, і при необхідності застосувати супозиторії по 100 мг у той же самий день. Загальна добова доза не має перевищувати 175 мг у перший день. Немає доступних даних щодо застосування препарату Диклак® для лікування нападів мігрені більш, ніж один день. У разі необхідності у наступні дні лікування можна продовжити супозиторіями до максимальної добової дози 150 мг.

*Внутрішньовенні інфузії*

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Диклак® 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 %). Використовувати можна тільки прозорі розчини. Диклак®, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані альтернативні режими дозування препарату Диклак®, 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 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.

#### *Пацієнти літнього віку .*

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату Диклак® не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, нестероїдні протизапальні препарати 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 із 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 Диклак® становить 150 мг.

*Виражені серцево-судинні захворювання, або значні фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань.*

Лікування диклофенаком не рекомендується пацієнтам із вираженими серцево-судинними захворюваннями або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Пацієнтам з вираженими серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань слід з особливою обережністю застосовувати диклофенак у дозах < 100 мг/добу, якщо лікування триває понад 4 тижні.

*Порушення функції нирок.*

Диклофенак протипоказано хворим із нирковою недостатністю.

Специфічні дослідження дії препарату на пацієнтів з порушенням функції нирок не проводились, тому неможливо надати специфічних рекомендацій щодо корекції дози. З особливою обережністю слід застосовувати диклофенак пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю.

*Порушення функції печінки*

Диклофенак протипоказано хворим з печінковою недостатністю.

Специфічні дослідження дії препарату на пацієнтів із порушенням функції печінки не проводились, тому неможливо надати специфічних рекомендацій щодо корекції дози. З особливою обережністю слід застосовувати диклофенак пацієнтам із легкою та помірною печінковою недостатністю.

#### *Діти.*

Препарат Диклак® у лікарській формі розчину для ін'єкцій не застосовувати дітям.

#### *Передозування.*

Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку натрію відсутня.

*Симптоми:* блювання, головний біль, нудота, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах або судоми. У випадку тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

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

#### *Побічні реакції.*

Класифікація побічних ефектів за системами органів і частоти проявів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), включаючи окремі повідомлення.

Наступні небажані ефекти включають явища, пов'язані із застосуванням розчину для ін'єкцій та/або інших лікарських форм диклофенаку натрію за умов короткострокового і довготривалого застосування.

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

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

*З боку імунної системи:* рідко – гіперчутливість, анафілактичні та псевдоанафілактичні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні розлади:* дуже рідко – дезорієнтація, депресія, інсомнія, нічні кошмари, дратівливість, психотичні порушення.

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

*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.

*З боку системи дихання:* рідко – астма (включаючи диспное), бронхоспазм; дуже рідко – пневмоніт.

*З боку травного тракту:* 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, з перфорацією або без неї); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, захворювання стравоходу, глотковий розлад поїбних до діафрагми інтестинальних стриктур, панкреатит.

*З боку гепатобілярної 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 – бульозні висипання, екзема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексfolіативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж, еритема.

*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 введення, включаючи затвердіння, біль у місці ін'єкції; набряк, некроз у місці ін'єкції. В окремих випадках можуть спостерігатися симптоми асептичного менінгіту, зокрема, напруженість шийних м'язів, пропасниця або затьмарення свідомості. До таких реакцій схильні пацієнти з аутоімунними захворюваннями (червоний вовчак, змішані колагенози).

*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 на добу) та при тривалому застосуванні.

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Як правило, Диклак®, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій. Розчини для інфузій натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % без бікарбонату натрію у якості добавки (буфера) становлять ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Інші розчини для інфузій не застосовувати.

#### **Упаковка.**

По 3 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Лек Фармацевтична компанія д.д./

Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia

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

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/

Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia.