

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ДИКЛАСЕЛ, розчин для ін'єкцій
(МНН – Diclofenac + Lidocaine / Диклофенак + Лідокаїн)

ПУР
версія 0.2

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Біль надбана людиною в ході еволюції. Біль мобілізує. Проблеми, пов'язані з нею, стають першочерговими, а всі інші набувають підлеглий характер. Наприклад більшість пацієнтів вперше звертається за допомогою до лікаря саме у зв'язку з болем, для лікування якого застосовуються нестероїдні протизапальні засоби [1].

Лікарський засіб Дикласел призначають у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій при таких станах:

Запальні або дегенеративні форми ревматизму

Артрити, артрози суглобів – це захворювання, яке може вражати людей різного віку. Суть захворювань виявляється у змінах дистрофічного характеру, що відбуваються у хрящовій та прилеглої до суглоба тканині. Артроз приносить людині дискомфорт: він протягом деякого часу прогресує, що веде до деформації хряща та в подальшому суглобів. Згодом утворюються кісткові нарости, які блокують вільні рухи кінцівок.

Ревматоїдний артрит – хронічне системне імунзапальне захворювання сполучної тканини з прогресивним симетричним ерозивно-деструктивним ураженням переважно периферійних суглобів і характерними позасуглобовими проявами. Це найпоширеніша форма запального захворювання суглобів, що уражує близько 1-2 % населення. Захворювання може виникати у віці від 16 років. Віковий пік хвороби припадає: жінки – близько 41 року, чоловіки – близько 45 років. Жінки хворіють у 2-4 рази частіше. Хвороба може дебютувати після травм, стресів, інфекційних захворювань, переохолодження, у період гормональної перебудови але передбачається, що в організмі генетично сприйнятливої індивіда внаслідок порушень регуляції імунної відповіді затримується завершення гострого запального процесу в суглобах. У такий спосіб гостре запалення трансформується в хронічне, яке в подальшому перебігає за аутоімунним механізмом, наслідком якого є руйнування суглобового хряща й субхондральної кістки. [2].

Викликає стійку втрату працездатності у половини пацієнтів протягом перших 3-5 років від початку хвороби і призводить до скорочення тривалості життя, за рахунок характерних для РА ускладнень, пов'язаних із системним імунзапальним процесом – ревматоїдним васкулітом, АА амілоїдозом, інтерстиціальною хворобою легень та ін. [3].

Анкілозуючий спондиліт (АС) – хронічне запальне захворювання хребта (спондиліт), крижово-клубових зчленувань (сакроілеїт), периферичних суглобів (артрит), ентезисів (ентезит), а в ряді випадків – очей (увеїт) та кореня аорти (аортит), при якому більш ніж у 8,4% випадків виявляється генетичний фактор походження. До загальних клінічних особливостей належать: запальний біль у спині; синовіт (асиметричний з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок); дактиліт; болі в місцях прикріплення сухожилів, суглобових капсул, зв'язок до кістки (ентезит); ураження шкіри (псоріаз); ураження очей (передній увеїт); хронічне запальне захворювання кишок. Середній вік дебюту АС припадає на 24 роки. Розвиток цього захворювання віком старше 45 років спостерігається вкрай рідко. Співвідношення чоловіків до жінок становить 2:1-3:1. Поширеність АС асоціюється з частотою народження специфічного антигену– HLA-B27 серед населення і варіює в широких межах – від 0,15 % у Фінляндії, до 1,4 % – у Норвегії навіть до 2,5 % серед дорослого населення ескімосів Аляски, але загалом становить 1:200 дорослого населення, тобто. – 0,05 %. [4].

Остеоартроз – це метаболічно активний, динамічний процес, який залучає всі тканини суглоба (хрящі, кістки, синовіальну оболонку/капсулу, зв'язки і м'язи). Остеоартроз належить до клінічних синдромів болю в суглобах, який супроводжується різними ступенями функціонального обмеження і зниження якості життя. Це, безумовно, найбільш поширена

форма артрозу і одна з основних причин болю та інвалідності в усьому світі. У західних країнах рентгенологічні ознаки остеоартрозу трапляються в більшості осіб віком понад 65 років і приблизно у 80 % пацієнтів віком понад 75 років. Близько 11 % осіб віком понад 60 років мають симптоматичний остеоартроз колінних суглобів. Пацієнти з остеоартрозом страждають від хронічного болю, що веде до втрати працездатності та соціальних витрат. В Україні остеоартроз є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність остеоартрозом становила 3140 на 10 тис. нас., захворюваність – 460 на 100 тис. нас [5].

Анкілозуючий спондилоартрит (поширена назва – «хвороба Бехтерева») – системне дистрофічно-запальне захворювання крижово-куприкового відділення хребта, що характерне його поступовою деформацією.

Відноситься до групи захворювань, що характерні ураженням суглобів хребетного стовпа, називаються спондилоартропатіями. Актуальність спондилоартропатій полягає в стрімкому розвитку незворотних порушень, деформації хребта, завданні значного збитку повноцінності життя людини.

Захворювання притаманне переважно молодим особам підліткового та юнацького віку. Відомі тільки поодинокі випадки появи анкілозуючого спондилоартриту у людей, старших 40 років. Співвідношення випадків серед чоловіків та жінок дорівнює 3:1.

Конкретного етіологічного чинника розвитку анкілозуючого спондилоартриту не встановлено, проте, фіксується чіткий зв'язок між даним захворюванням та наступними етіологічними чинниками:

- перенесені інфекції, а саме харчова токсикоінфекція, кишкові інфекції, сечостатеві інфекції;
- спадкова приналежність (дане явище спостерігають у 75% пацієнтів);
- вплив провокуючих факторів: переохолодження, надмірної інсоляції, стресу та ін.

Оскільки захворювання є хронічним, то інтенсивність симптоматики коливається від періодів загострень до періодів ремісії. Протягом тривалого часу періоди загострення набувають значного посилення і симптоматика росте зі швидкістю світла [6].

Вертебральний больовий синдром - один із найбільш поширених симптомів захворювань кістково-м'язової системи. Поширеність болю у спині становить від 19 до 80%. Гострий біль в спині виникає протягом життя у 80-90 % людей, у 20 % випадків спостерігається хронічний біль в спині тривалістю від декількох тижнів і більше.

Біль у спині може бути результатом численних захворювань кісток, м'язих тканин та інших органів і систем, часто він локалізований на відстані від дійсного вогнища патології. У жінок віком 45-60 років причинами больового синдрому в спині у 20 % є дегенеративні процеси у міжхребетних дисках, у 19 % – спондилоартрити, у 15% – сколіоз, спричинений різною довжиною кінцівок, у 14 % – ідіопатичний сколіоз, у 7 % – спондилолітез, у 6 % – остеопороз і деформації тіл хребців. Серед відомих факторів, що сприяють розвитку вертебрального больового синдрому, найбільшу роль відіграють вік, стать, фізичне навантаження, особливості професійної діяльності, надмірна маса тіла, менопауза [7].

У 50 % хворих на ревматоїдний артрит розвиваються будь-які позасуглобові ураження – *позасуглобовий ревматизм*, збільшуючи показник смертності і підтверджуючи важливість їх діагностики та лікування. Позасуглобовий ревматизм також є серйозною проблемою для лікування через комплексний характер ураження та діагностичні труднощі, оскільки індуковані лікарськими препаратами несприятливі реакції та симптоми, зумовлені інфекціями, часто мають подібну картину. У більшості випадків передчасна смерть від позасуглових уражень пов'язана із серцево-судинними ускладненнями, захворюванням легень та злоякісними новоутвореннями. Частота позасуглобових уражень не залежить від статі та віку хворих. Загалом такі хворі мають високий рівень ревматоїдного фактора, антиядерних антитіл, багато з них є курцями [7].

Гострі напади подагри - гострий біль у першому пальці стопи, почервоніння шкіри над суглобом, виражений набряк, неможливість наступити на стопу. На початку захворювання напад може тривати кілька днів і проходити самостійно. Напад подагри майже завжди відбувається раптово — частіше вночі або на ранок.

Подагра виникає при порушенні пуринового обміну та відкладення сечокислних сполук у тканинах, при цьому переважно уражаються суглоби та нирки. Вважається чоловічою хворобою: співвідношення чоловіків та жінок складає 7-9: 1. Проте у віці старше 50 років розвивається приблизно з однаковою частотою і в чоловіків, і жінок. Це пов'язано з процесом старіння населення, із частим застосуванням діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії, з ожирінням, цукрового діабету та метаболічного синдрому. Подагра – одне з найрозповсюдженіших захворювань у світі. За даними епідеміологічних досліджень, патологію виявлено у 3,9% мешканців США, 3,2% – Європи та 26,1% – Нової Зеландії (полінезійці). Зареєстровані випадки захворювання на подагру в онах України – 400 випадків на 100 000 дорослого населення [9].

Ниркова коліка з'являється, коли камінь рухається від ниркової миски вниз до сечового міхура. Гострі краї каменю зумовлюють кровотечу, а також спричиняють спазм гладкої мускулатури, яка оточує проксимальні сечоводи. Хворі класично повідомляють про раптовий початок гострого та різучого болю, який може іррадіювати від боку до паху (зазвичай уздовж шляху сечоводу). Біль зазвичай з'являється хвилеподібно (з наростанням інтенсивності), а потім переходить у ниючий (перед тим, як знову стати гострим). Пацієнти часто встають, крокують і не можуть знайти зручне положення; вони можуть помітити (чи ні) кров у сечі.

У практиці невідкладної медичної допомоги ниркова коліка за частотою займає друге місце після гострого апендициту. До 25 % хворих урологічних стаціонарів складають хворі з нирковими коліками [10].

Жовчна (біліарна, печінкова) коліка найчастіше спостерігається і є характерним проявом жовчо-кам'яної хвороби. Причиною розвитку коліки є вклинення каменю в шийку жовчного міхура або його попадання в протоки міхура або загальний жовчний проток. Обструкція та рефлексорний спазм викликають підвищення внутрішньопросвітнього тиску та появу вісцерального болю. Каміння жовчного міхура є у 10-20 % населення країн; їхня поширеність збільшується з віком; найчастіше зустрічаються у жінок. Приблизно у 80 % пацієнтів з жовчокам'яною хворобою клінічні прояви відсутні. З аналізу перебігу захворювання можна припустити, що у більшості випадків захворювання залишиться безсимптомним протягом усього життя. Клінічні прояви розвиваються у 1-4 % пацієнтів на рік; за 20 років з моменту встановлення діагнозу симптоми з'являються у 20 % пацієнтів. Після першого епізоду коліки частота ускладнень становить 1-3 % на рік; у пацієнтів без клінічних проявів – 0,1–0,3 % на рік [11].

Біль, запалення та набряк після травм та хірургічних втручань

Біль є суб'єктивним відчуттям та переживанням, що виникає як реакція організму на дію шкідливих, руйнівних подразнень. З фізіологічної точки зору біль є біологічно важливим захисним механізмом, що сигналізує про життєву небезпеку та сприяє збереженню цілісного організму. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я США, від гострого післяопераційного болю щорічно страждають понад 4,3 млн американців, 50 % з них вважають післяопераційне знеболення неадекватним.

Неадекватний контроль болю у післяопераційному періоді призводить до таких негативних наслідків:

- підвищення ризику виникнення таких небезпечних ускладнень, як гіперкоагуляція та тромбоз, дисфункція легень, парез кишечника, гострий інфаркт міокарда;
- подовження періоду активізації пацієнта і збільшення часу перебування в стаціонарі;
- підвищення частоти регоспіталізацій;
- підвищення ризику і частоти інфекційних ускладнень;
- різке підвищення ризику розвитку хронічного больового синдрому.

Нелікований гострий біль може стати хронічним. Чим вища інтенсивність болю в периопераційному періоді, тим вища ймовірність його хронізації [12].

Тяжкі напади мігрені

Мігрень – це хронічне захворювання, яке характеризується нападами пульсуючого, переважно одностороннього головного болю, що посилюється при фізичній активності та супроводжується фотофобією, фонофобією, нудотою та блюванням. Наразі мігрень є одним із найпоширеніших і соціально значущих хвороб, адже у світі близько 12 % населення

потерпають від неї. З двохтисячного року мігрень було включено до переліку захворювань, що мають глобальне значення, і є соціальним тягарем для людства (Global Burden of Disease, 2000). За визначенням всесвітньої організації охорони здоров'я, мігрень пов'язана зі збільшенням майже в 16 разів ризику виникнення інсульту у вагітних і загального ризику кардіо-васкулярних подій в осіб жіночої статі. Як свідчать результати медичних досліджень, мігрень може бути умовою ризику не тільки інсульту, але й «німих» інфарктів і ураження білої речовини головного мозку [13].

Джерела інформації (літературні посилання):

1. Яблучанський Н.И. «Золотий стандарт нестероїдних протизапальних препаратів» / .Medicus Amicus". <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x677-3h13x1>
2. Проблеми ревматичних захворювань у практиці сімейного лікаря. Ранній діагноз і лікування: навчальний посібник /Ждан В.М., Волченко Г.В., Кітура Є.М.та ін.— м. Полтава: ТОВ «АСМІ», 2013. -250с.
3. SmolenJS, AletahaD, McInnesIB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140- 6736(16)30173.
4. А. С. Рудой, Т. А. Нехайчик / Анкілозуючий спондиліт: Епідеміологія, патоморфологія, клінічні прояви. Повідомлення 1 Військово-медичний факультет УО «Білоруський державний медичний університет»
5. Клінічна настанова «Остеоартроз». Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Асоціація ревматологів України. Асоціація ортопедів-травматологів України, 2017р.
6. Лікування анкілозуючого спондилоартриту (хвороби Бехтерева) / <https://zhitomir.oxford-med.com.ua/ua/services/revmatologiya/lechenie-ankiloziruyushchego-spondiloartrita/>
7. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Дзерович Н.І. Вертебральний біль: зв'язок між мінеральною щільністю та якістю кісткової тканини ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ «Травма», Том16, '3 • 2015
8. Муравйов Ю.В. / Несумісні прояви ревматоїдного артрити. Науково-практична ревматологія. 2018;56(3):356-362
9. Реферат із внутрішніх хвороб на тему Подагра. Етіологія та патогенез. Клінічна картина. Принципи лікування та усунення гострого нападу. Мінськ БДМУ / 2017 https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_voen_terapiya/stud/2017-1/referat.pdf
10. Галузевий стандарт «Протоколи ведення хворих. Неуточнена НК» створений з метою нормативного забезпечення реалізації Доручення Президента України від 06.03.2003 № 1-1/152 (п. а 2).
11. Клінічні рекомендації EASL щодо профілактики, діагностики та лікування жовчнокам'яної хвороби Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки / (European Association for the Study of the Liver, EASL) Journal of Hepatology 2016 том 65 | 146–181].
12. За матеріалами конференції «Лікарня без болю» / <https://health-ua.com/article/66478-lkarnya-bez-bolyu---trend-chi-obovyazkova-vimoga-suchasno-meditcini>
13. Сучасні алгоритми діагностики та лікування мігрені. М.М. Орос, Т.В. Іваньо, В.І. Смоланка, Ужгородський національний університет, м. Ужгород; С.В. Орос, Хустська районна лікарня, м. Хуст. / <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2017/10%2893%29/pages-26-30/suchasni-algoritmi-diagnostiki-ta-likuvannya-migreni#gsc.tab=0>

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Великий інтерес для лікування гострого болю становлять ін'єкційні форми диклофенаку. При внутрішньом'язовому введенні анагетичний ефект препарату настає через 15-30 хвилин. Тому ін'єкційні форми диклофенаку добре підходять для лікування гострого болю. Як правило, призначають одну ін'єкцію на добу, проте у важких випадках можна двічі вводити по 75 мг диклофенаку з інтервалом у кілька годин, змінюючи сторони введення.

Однією з ін'єкційних форм диклофенаку є препарат швейцарської фірми «Мефа» Олфен.

Оригінальність цієї форми препарату полягає в додаванні до розчину диклофенаку 1% розчину лідокаїну, що дає ряд переваг при застосуванні цього препарату, відрізняючи його від стандартних розчинів диклофенаку. Фармакологічно доведено, що додавання лідокаїну потенціює краще всмоктування диклофенаку та зменшує біль після ін'єкції. Об'єм розчину 2 мл забезпечує мінімальну ймовірність розвитку абсцесу та знижує ризик пошкодження м'яких тканин. Комбінована дія диклофенаку і лідокаїну забезпечує дуже швидкий початок дії та ідеально підходить для лікування гострого болю.

Було проведено дослідження, мета якого була у вивченні профілю безпеки ін'єкційної комбінованої форми диклофенаку у літніх пацієнтів із синдромом хронічного болю.

Під час відкритого клінічного рандомізованого дослідження обстежено 37 осіб, серед яких 69% жінок і 31% чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 68,7 року. Хворі були розподілені в такі групи: 54,5% - з остеоартрозом (у стадії реактивного синовііту) і хронічним подагричним артритом, 9,1% - із фіброміалгією та посттравматичними болями, 6,1% - із ревматоїдним артритом. Усі пацієнти мали коморбідну патологію: 73% - артеріальну гіпертензію (АГ) 1-го і 2-го ступенів, 4% - виразкову хворобу 12-палої кишки у стадії ремісії, 16% - серцеву недостатність I-III функціонального класу, 7% - хронічний гастрит і панкреатит.

Результати: анагетична активність комбінації диклофенаку і лідокаїну за загальною захворюваністю склала за ВАШ $6,0 \pm 0,2$ до лікування та $2,4 \pm 0,5$ – після ($p < 0,001$). Щодо загальної ефективності препарату, значне покращення спостерігалось у 43,6 % пацієнтів, покращення – у 56,4 %. Випадків неефективності препарату не відмічено [1].

Джерела інформації (літературні посилання):

1. О.В. Машкунова, М.Г. Ногаєва, / Національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, КІ / Оцінка безпеки застосування комбінованої форми диклофенаку у геронтологічних пацієнтів із синдромом хронічного болю м. Алмати, Республіка Казахстан / <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2014/9-10%2864%29/article-1455/ocenka-bezopasnosti-primeneniya-kombinirovannoy-formy-diklofenaka-u-gerontologicheskikh-pacientov-s-sindromom-hronicheskoy-boli#gsc.tab=0>

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Шлунково-кишкові ураження (перфорації, виразки і кровотечі)	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.	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам із: - кровотечею або перфорацією шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗЗ); - активною формою виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією; - активною формою виразкової хвороби/кровотечею або рецидивною виразковою хворобою/кровотечею в

		анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). <u>Застереження</u> про необхідність припинення застосування диклофенаку у разі виникнення шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки. Щоб знизити ризик шлунково-кишкових порушень 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.
2. Реакції гіперчутливості до компонентів лікарського засобу	При застосуванні препарату можливі реакції гіперчутливості: анафілактичні та анафілактоїдні реакції (у тому числі артеріальна гіпотензія та шок), ангіоневротичний набряк (у тому числі набряк обличчя), відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок; висипання, кропив'янка, бульозний висип, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексfolіативний дерматит, алопеція, фоточутливість, пурпура, алергічна пурпура, свербіж. Як і у разі застосування інших НПЗЗ, при застосуванні диклофенаку реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, тяжкої алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптомами такої реакції є біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу та із підвищеною чутливістю до лідокаїну або до інших амідних місцевоанестезуючих засобів. Як і інші НПЗП, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗЗ провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, гострий риніт, назальні поліпи або симптоми, подібні до алергії. <u>Застереження</u> при застосуванні та щодо можливості виникнення побічних реакцій..
3. Судинні тромботичні явища (такі як інфаркт міокарда або інсульт)	Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, особливо у високих дозах і тривалий час, може бути пов'язане з дещо підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних тромботичних явищ	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам, у яких наявна: - застійна серцева недостатність [II–IV функціонального класу за класифікацією NYHA (Нью-

	(включаючи інфаркт міокарду та інсульт).	Йоркська кардіологічна асоціація)]; - 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; - протипоказано для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або при використанні апарату штучного кровообігу); - тяжкі порушення провідної системи серця, атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, синдром слабкості синусового вузла, синдром Адамса – Стокса, синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта, повна поперечна блокада серця, брадикардія, кардіогенний або гіповолемічний шок, виражена артеріальна гіпотензія. <u>Рекомендовано</u> проведення ретельної оцінки 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).
4. Ниркова недостатність	Через важливість простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1–10 %) призводить до набряків та артеріальної гіпертензії.	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам із: - нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73 м²); <u>Застереження</u> про необхідність додаткового моніторингу ниркової функції у пацієнтів із:

		- затримкою рідини та набряками; - порушенням функції серця або нирок; - артеріальною гіпертензією в анамнезі; - хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію; - суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання.
5. Печінкова недостатність	Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, 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 ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ушкодженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях.	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам з печінковою недостатністю. <u>Застереження</u> про необхідність ретельного медичного нагляду, у разі призначення пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися. Необхідно з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокації нападу. Лікарський засіб слід відмінити, якщо при прийомі лікарського засобу порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо виникають клінічні ознаки або симптоми захворювань печінки або інші прояви.
6. Вплив на центральну нервову систему	Застосування лідокаїну може супроводжуватись симптомами токсичного впливу на ЦНС (колапс, задишка, судоми, оборотна сліпота, збудження центральної нервової системи занепокоєння, головний біль, запаморочення, порушення сну, сплутаність свідомості, сонливість, втрата свідомості, кома, порушення чутливості, у	Застосування препарату <u>протипоказане</u> пацієнтам із судомними нападами в анамнезі, що спричинені застосуванням лідокаїну. <u>Застереження</u> про симптоми передозування а також заходи щодо швидкого купірування токсичного впливу лідокаїну на ЦНС.

	пацієнтів із підвищеною чутливістю – ейфорія, тремор, тризм, руховий неспокій, парестезії).	
7. Вплив на серцево-судинну систему	Застосування лідокаїну може супроводжуватись симптомами токсичного впливу на серцево-судинну систему (аритмія, брадикардія, уповільнення провідності серця, поперечна блокада серця, зупинка серцевої діяльності, периферична вазодилатація, колапс; тахікардія, підвищення/зниження артеріального тиску, біль у серці; AV-блокада).	Застосування препарату <u>протипоказане</u> при наявності у пацієнта застійної серцевої недостатності (II–IV функціональний клас за NYHA). <u>Застереження</u> по обережне застосовування пацієнтам віком від 65 років; про необхідність встановити пильний контроль за системною токсичною дією препарату на серцево-судинну систему, а також заходи щодо її швидкого купірування симптомів токсичного впливу. <u>Рекомендації</u> про необхідність перед введенням препарату зібрати анамнез щодо наявності ознак аритмії і з обережністю застосовувати препарат особам зі скаргами на аритмію у минулому.
8. Застосування у період вагітності або годування груддю	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 %. 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.	Диклофенак <u>протипоказаний</u> під час третього триместру вагітності. Застосування лікарського засобу Дикласел, як і інших препаратів, які містять лідокаїну гідрохлорид, <u>протипоказане</u> у період вагітності. <u>Застереження:</u> - у I і II триместрах вагітності диклофенак можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо; - щоб уникнути небажаного впливу на немовля, диклофенак не слід застосовувати під час годування груддю. Якщо лікування вважається

		необхідним, дитину слід перевести на штучне вигодовування.
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
9. Вплив на жіночу фертильність	Лікарський засіб може впливати на жіночу фертильність і тому не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу жінкам, які мають труднощі з зачаттям, а також жінкам, які проходять обстеження стосовно безпліддя.
10. Небажані лікарські взаємодії	Диклофенак може збільшувати концентрації <i>літію та дигоксину</i> у плазмі крові. У разі одночасного застосування рекомендується контролювати рівні літію та дигоксину у сироватці крові. Прийом диклофенаку натрію одночасно з <i>діуретиками або антигіпертензивними лікарськими засобами</i> (наприклад, β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [АПФ]) може зумовлювати зниження антигіпертензивного ефекту. Такі комбінації слід застосовувати з обережністю, артеріальний тиск у цих пацієнтів, особливо літнього віку, слід ретельно контролювати. Пацієнтам потрібно вживати належну кількість рідини. Рекомендується контролювати функцію нирок на початку супутньої терапії і регулярно надалі, особливо у разі прийому діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності. <i>Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.</i> Супутнє лікування калійзберігальними діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому оцінку стану пацієнтів слід проводити частіше. Супутнє введення <i>диклофенаку та інших системних НПЗЗ, зокрема селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), або кортикостероїдів</i> підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі чи виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ. Рекомендується з обережністю приймати диклофенак натрій з <i>антикоагулянтами та антитромбоцитарними лікарськими засобами</i>, тому що їх комбіноване застосування підвищує ризик кровотечі. Хоча доказів впливу диклофенаку на дію антикоагулянтів не виявлено, надходили окремі повідомлення про ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів, які приймали одночасно диклофенак і антикоагулянти. Тому рекомендований пильний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти, і, якщо є потреба, корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Одночасне застосування <i>системних НПЗЗ і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)</i> збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч. <i>Протидіабетичні лікарські засоби.</i> Встановлено, що диклофенак натрій можна призначати разом із пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами, і це не впливає на їх клінічні ефекти. Однак є окремі повідомлення про гіпоглікемічні та гіперглікемічні реакції після призначення диклофенаку натрію, які потребували зміни доз

гіпоглікемічних препаратів. У зв'язку з цим на тлі такої комбінованої терапії рекомендується контролювати рівень глюкози в крові. Також відомо про окремі випадки метаболічного ацидозу у разі одночасного застосування диклофенаку і метформіну, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Диклофенак може пригнічувати кліренс *метотрексату* у ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. У разі введення НПЗЗ, зокрема диклофенаку, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату рекомендується бути обережними, оскільки може зростати концентрація метотрексату в 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 накопиченням метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

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

Є окремі повідомлення про розвиток судом, які, можливо, були результатом одночасного застосування *хінолонових антибіотиків і НПЗЗ*. Судоми можливі у пацієнтів як з наявністю, так і з відсутністю в анамнезі епілепсії або судом. Таким чином, слід проявляти обережність, розглядаючи застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

При застосуванні *фенітоїну* одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв'язку з очікуваним збільшенням експозиції фенітоїну. *Колестипол та холестирамін* можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку, тому рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

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

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

Потрібна обережність у разі сумісного призначення диклофенаку з *індукторами CYP2C9* (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зменшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак одночасно із сильнодіючими *інгібіторами CYP2C9* (такими як сульфінпіразон та вориконазол), оскільки це може призвести до значного збільшення пікової концентрації у плазмі крові та підсилення дії диклофенаку у зв'язку з інгібуванням його метаболізму.

Алкоголь. Застосування НПЗЗ й одночасне вживання алкоголю може посилити побічні ефекти діючої речовини, особливо з боку шлунково-кишкового тракту або центральної нервової системи (ЦНС).

Також можуть спостерігатися взаємодії, пов'язані з вмістом лідокаїну гідрохлориду.

У разі застосування лідокаїну в комбінації з *антиаритмічними засобами*,

β-адреноблокаторами або антагоністами кальцію слід зважати на

	адитивний гальмівний вплив на атріовентрикулярну провідність, внутрішньошлуночкову провідність та силу скорочення. <i>β-адреноблокатори, пропранолол та інші, а також циметидин, пептидин, бупівакаїн, хінідин, дизопірамід, амітриптилін, нортриптилін, хлорпромазин, іміпрамін</i> підвищують рівень лідокаїну в сироватці крові, зменшуючи його печінковий метаболізм. При інтоксикації <i>серцевими глікозидами, глікозидами наперстянки</i> лідокаїн може посилювати тяжкість атріовентрикулярної (АВ) блокади. Лідокаїн послаблює кардіотонічний ефект <i>серцевих глікозидів</i>. У разі одночасного застосування з <i>антиаритмічними засобами (аміодароном, верапамілом, хінідином тощо) або протисудомними засобами (похідними гідантоїну) та фенітоїном</i> посилюється кардіодепресивна дія лідокаїну. При одночасному застосуванні з <i>седативними та снодійними засобами, засобами для наркозу (гексобарбітал, тіопентал натрій внутрішньовенно)</i> можливе посилення пригнічувальної дії на ЦНС. У разі одночасного застосування з <i>прокаїнамідом</i> можливі марення, галюцинації. Лідокаїн може посилювати дію лікарських засобів, що блокують нервово-м'язову передачу, оскільки останні зменшують провідність нервових імпульсів. <i>Етанол</i> посилює пригнічувальну дію лідокаїну на дихання. <i>Норепінефрин, мексилетин</i> — підсилюється токсичність лідокаїну (знижується кліренс лідокаїну). <i>Ізадрин і глюкагон</i> — підвищується кліренс лідокаїну. <i>Мідазолам</i> помірно підвищує концентрацію лідокаїну в крові. <i>Інгібітори моноаміноксидази, аміназин, бупівакаїн, амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін</i> — при комбінованому застосуванні з лідокаїном підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії та пролонгується місцевоанестезувальна дія останнього. <i>Наркотичні анальгетики (наприклад морфін)</i> — у разі комбінованого застосування з лідокаїном посилюється анагезивний ефект наркотичних анальгетиків, однак підсилюється і пригнічення дихання. <i>Преніламін</i> — підвищується ризик розвитку шлуночкової аритмії типу «пірует». <i>Пропafenон</i> — можливе збільшення тривалості і підвищення тяжкості побічних ефектів з боку ЦНС. <i>Рифампіцин</i> — можливе зниження концентрації лідокаїну в крові. <i>Поліміксин В</i> — слід контролювати функцію дихання. <i>Вазоконстриктори (епінефрин, метоксамін, фенілефрин)</i> — при комбінованому застосуванні з лідокаїном сприяють уповільненню всмоктування лідокаїну і пролонгують дію останнього. <i>Гуанадрель, гуанетидин, мекаміламін, триметафан</i> — у разі комбінованого застосування для спінальної та епідуральної анестезії підвищується ризик вираженої гіпотензії і брадикардії. <i>Ацетазоламід, тіазидні і петльові діуретики</i> — при комбінованому застосуванні з лідокаїном спричиняють гіпокаліємію і зменшують ефект останнього. <i>Антикоагулянти (у т. ч. ардепарин, далтепарин, данапароїд, еноксапарин, гепарин, варфарин)</i> — у разі комбінованого застосування з лідокаїном збільшують ризик розвитку кровотеч.
--	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу ДИКЛАСЕЛ, розчин для ін'єкцій, є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додаткових заходів з мінімізації ризиків не запропоновано.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Проведення нових досліджень не планується.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не надається. Цей ПУР є першим.