

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**АЛМІРАЛ**  
**(ALMIRAL)**

**Склад:**

*Діюча речовина:* 1 мл розчину містить натрію диклофенаку 25 мг;

*допоміжні речовини:* пропіленгліколь, спирт бензиловий, натрію формальдегід сульфоксилат, натрію метабісульфіт, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Код АТС M01A B05.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

- гострий біль при нирковій коліці, остео- та ревматоїдному артриті;
- больові синдроми з боку хребта;
- гострий напад подагри;
- гостра травма та переломи, післяопераційний біль.

**Протипоказання:**

виразка шлунка або кишечника в стадії загострення;

шлунково-кишкова кровотеча;

підвищена чутливість до диклофенаку або інших інгредієнтів препарату, у тому числі до метабісульфату натрію;

гостра серцева недостатність;

протипоказаний тим пацієнтам, у яких у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка або гострий риніт;

порушення кровотворення;

дитячий вік до 18 років;

періоди вагітності та годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат слід вводити глибоко внутрішньом'язово у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки.

Дорослі та підлітки старше 18 років. Доза, звичайно, становить 75 мг (вміст 1 ампули) 1 раз на день. У тяжких випадках (наприклад, при коліках), як виняток, можуть бути проведені 2 ін'єкції по 75 мг з проміжком у декілька годин (друга ін'єкція повинна проводитися у протилежну сідничну ділянку). Максимальна добова доза – 150 мг. Курс лікування – 2 - 5 днів.

**Побічні реакції.** Прояви побічних реакцій бувають: поширені ( $\geq 10\%$ ), непоширені ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), рідко поширені ( $\geq 0,001\%$ ,  $< 0,1\%$ ), дуже рідко поширені ( $< 0,001\%$ ).

*Органи шлунково-кишкового тракту:* непоширені – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея, спазми в животі, диспепсія, здуття живота, анорексія; рідко поширені – шлунково-кишкова кровотеча (криваве блювання, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією; дуже рідко поширені – афтозний стоматит, глосит, зміни з боку стравоходу, виникнення діафрагмоподібних структур в кишечнику, порушення з боку нижніх відділів кишечника, такі як неспецифічний геморагічний коліт, загострення неспецифічного виразкового коліту або хвороби Крона, запори, панкреатит.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

*Серцево-судинна система:* дуже рідко поширені – прискорене серцебиття, біль у грудній клітці, артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність.

*Центральна нервова система:* непоширені – головний біль, запаморочення, вертимо, порушення мозкового кровообігу; рідко поширені – сонливість, слабкість; дуже рідко поширені – порушення сенсорних та смакових відчуттів, парестезія, порушення пам'яті, дезорієнтація, нечіткий зір, диплопія, тремтіння кінцівок, психотичні реакції, асептичний менінгіт, погіршення слуху, шум у вухах, безсоння, нічні жахи, дратівливість, судоми, депресія, відчуття збентеженості.

*Шкіра:* непоширені – висипання; рідко поширені – кропив'янка; дуже рідко поширені – екзема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, еритродермія (ексфоліативні дерматити), облісіння, реакції фоточутливості, пурпура, включаючи елегрічну пурпуру, геморагічні висипання. У пацієнтів, які раніше не отримували Алмірал, у період лікування препаратом, як і під час терапії іншими НПЗП, у поодиноких випадках можуть розвинути алергічні реакції, включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції, анафілактичні шоки. Можливий розвиток реакцій гіперчутливості на метабісульфіт натрію, що входить до складу ін'єкційного розчину.

*Нирки:* рідко поширені – набряк; дуже рідко поширені – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія (альбумінурія), інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз.

*Печінка:* непоширені – підвищення рівня сироваткових трансфераз (АлАТ, АсАТ); дуже рідко поширені – порушення функції печінки, включаючи гепатит, що супроводжується або не супроводжується жовтяницею.

*Система крові:* дуже рідко поширені – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична та апластична анемія.

*Інші прояви:* рідко поширені – реакції підвищеної чутливості, зокрема бронхоспазм, анафілактичні системні реакції, артеріальна гіпотензія; дуже рідко поширені – імпотенція, васкуліти, пневмонії.

*Реакції у місці введення:* непоширені – небажані реакції в місці введення (біль та ущільнення тканин); дуже рідко поширені – абсцес та некроз в місці внутрішньом'язового введення.

**Передозування.** Не існує специфічного антидоту.

Симптоми: гострий головний біль, збудження, артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, запаморочення, судоми. Лікування: симптоматичні дезінтоксикаційні заходи, які проводяться при передозуванні нестероїдними препаратами – форсований діурез, за необхідності, – гемодіаліз.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не застосовують у період вагітності. На час лікування годування груддю припинити.

**Діти.** Не застосовувати у дітей віком до 18 років.

**Особливості застосування.** У період лікування Алміралом у будь-який час може виникнути шлунково-кишкова кровотеча або розвинути виразка шлунково-кишкового тракту, яка іноді ускладнюється перфорацією; причому далеко не завжди мають місце симптоми-провісники цих ускладнень або наявність анамнестичних відомостей про виразкове ураження. Серйозніші наслідки цих ускладнень можуть відмічатися у пацієнтів літнього віку. В окремих випадках, коли у пацієнтів, які отримують Алмірал, розвиваються ці ускладнення, лікування препаратом потрібно припинити.

Алмірал, завдяки своїм фармакодинамічним властивостям, може маскувати скарги і симптоми, характерні для інфекційно-запальних захворювань.

Під час застосування Алміралу необхідний пильний медичний нагляд за хворими, які страждають на хворобу Крона.

Під час застосування Алміралу, як і інших НПЗП, може підвищуватися рівень одного або кількох печінкових ферментів. Тому при тривалій терапії Алміралом як запобіжний захід показане регулярне дослідження функції печінки. Якщо порушення з боку функціональних показників печінки зберігаються або посилюються або якщо виникають скарги або симптоми, котрі вказують на захворювання печінки, а також у тому випадку, коли виникають інші побічні явища (наприклад, еозинофілія, висипання

тощо), прийом Алміралу треба припинити. Потрібно мати на увазі, що гепатит на фоні прийому Алміралу може виникнути без продромальних явищ.

Обережність необхідна при призначенні Алміралу хворим на печінкову порфірію, оскільки препарат може провокувати напади порфірії.

Оскільки простагландини відіграють важливу роль у підтримці ниркового кровотоку, особлива обережність потрібна при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції серця або нирок, пацієнтів літнього віку, хворих, які отримують діуретичні засоби, а також хворих, у яких є значне зменшення об'єму циркулюючої плазми будь-якої етіології, наприклад, у період перед та після масивних хірургічних втручань. У цих випадках під час застосування Алміралу рекомендується як запобіжний захід регулярний контроль функції нирок. Припинення застосування препарату, зазвичай, призводить до відновлення функції нирок до вихідного рівня.

При тривалому застосуванні Алміралу або застосуванні високих доз показаний систематичний контроль картини периферичної крові.

Алмірал, як і інші НПЗП, може тимчасово інгібувати агрегацію тромбоцитів. Тому у пацієнтів із порушеннями гемостазу необхідний ретельний контроль відповідних лабораторних показників.

Особливої обережності слід дотримуватися при внутрішньом'язовому введенні Алміралу хворим на бронхіальну астму (через ризик посилення вираженості симптомів захворювання), а також пацієнтам з алергічним ринітом (у тому числі сезонним) і поліпами слизової оболонки носа.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Під час лікування уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами.*** Літій, фенітоїн, дигоксин. Алмірал може підвищувати їх концентрації в плазмі крові.

***Діуретичні засоби.*** Алмірал, як і інші НПЗП, може зменшувати вираженість діуретичної дії. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків може призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові (у випадку такого поєднання лікарських засобів даний показник слід часто контролювати).

***НПЗП.*** Одночасне системне застосування НПЗП може збільшувати частоту виникнення небажаних явищ та побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

***Кортикостероїди.*** Одночасне системне застосування підвищує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

***Інгібітори АПФ.*** Алмірал послаблює дію інгібіторів АПФ. Одночасне застосування підвищує ризик порушення функції нирок

***Антикоагулянти.*** Хоча в клінічних дослідженнях не було встановлено впливу Алміралу на дію антикоагулянтів, існують окремі повідомлення про підвищення ризику кровотеч у пацієнтів, які приймали одночасно Алмірал і дані препарати. Тому у випадку такого поєднання лікарських засобів рекомендується пильний і регулярний нагляд за хворими.

***Протидіабетичні препарати.*** У клінічних дослідженнях встановлено, що можливе одночасне застосування Алміралу й протидіабетичних препаратів, при цьому ефективність останніх не змінюється. Проте існують окремі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що обумовлювало необхідність зміни дози цукрознижувальних препаратів під час застосування Алміралу.

***Метотрексат.*** Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП менше, ніж за 24 год до або після прийому метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія.

***Циклоспорин.*** Вплив НПЗП на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину.

***Пробенецид.*** Лікарські засоби, в склад яких входить пробенецид, можуть уповільнювати елімінацію Адміралу.

***Фуросемід та гіпотензивні засоби.*** Одночасне застосування зменшує лікувальний ефект фуросеміду та гіпотензивних засобів.

*Похідні хінолону*. Є окремі повідомлення про розвиток судом у хворих, котрі одержували одночасно похідні хінолону й НПЗП.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Диклофенак – нестероїдний протизапальний засіб, неселективний блокатор циклооксигенази, що має протизапальну, анальгезуючу, жарознижувальну, імуносупресивну, антиагрегаційну дію.

Механізм дії диклофенаку полягає в інгібуванні ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) шляхом блокування доступів арахідонової кислоти в активний сайт, розміщений у верхній частині гідрофобного каналу всередині ЦОГ-2 та ЦОГ-1, внаслідок чого пригнічується синтез простагландинів, протеаз та інших біологічно активних компонентів.

ЦОГ-1 контролює синтез простагландинів, які регулюють цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів і нирковий кровотік, ЦОГ-2 бере участь у синтезі простагландинів при запаленні. ЦОГ-2 у нормальних умовах відсутня. Її синтез індукується дією деяких тканинних факторів, що ініціюють запальну реакцію (цитокіни тощо). У зв'язку з цим передбачається, що протизапальна дія диклофенаку зумовлена інгібуванням ЦОГ-2, а його небажані реакції – інгібуванням ЦОГ-1. Показник активності диклофенаку, тобто співвідношення блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2, що дозволяє оцінити його потенційну токсичність, становить 2,2.

Протизапальну дію диклофенаку, поряд з вищеописаним, пов'язують із гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією мембран лізосом (обидва ці механізми запобігають ушкодженню клітинних структур), зменшенням утворення АТФ (знижується енергозабезпечення запальної реакції), гальмуванням агрегації нейтрофілів (порушується вивільнення з них медіаторів запалення), гальмуванням синтезу ревматоїдного фактора у хворих на ревматоїдний артрит. Диклофенак пригнічує переважно фазу ексудації, меншою мірою – проліферації, зменшуючи синтез колагену й пов'язане з цим склерозування тканин.

Анальгезуюча дія диклофенаку більшою мірою виявляється при болях слабкої та середньої інтенсивності, які локалізуються в м'язах, суглобах, сухожиллях, нервових стовбурах, а також при головному або зубному болю. При сильних вісцеральних болях диклофенак менш ефективний і поступається силою анальгезуючої дії перед наркотичним анальгетиками. У той же час, доведена досить висока анальгетична активність диклофенаку при коліках і післяопераційних болях.

Жарознижувальний ефект диклофенаку виявляється тільки при пропасниці. На нормальну температуру тіла препарат не впливає, чим відрізняється від "гіпотермічних" засобів.

Імуносупресивний ефект диклофенаку виражений помірно, виявляється при тривалому застосуванні та має "вторинний" характер: знижуючи проникність капілярів, диклофенак утруднює контакт імунокомпетентних клітин з антигеном і контакт антитіл із субстратом.

Антиагрегаційний ефект диклофенаку слабкий і є оборотним.

*Фармакокінетика.* Всмоктування. Приблизно через 20 хв після внутрішньом'язового введення 75 мг диклофенаку натрію концентрація препарату в плазмі крові становить 2,5 мкг/мл (8 моль/л). Співвідношення між концентрацією препарату і прийнятою дозою має лінійний характер. Такий фармакокінетичний показник, як площа під кривою (UAC), при застосуванні ін'єкційної форми був у 2 рази більший за показник при пероральному або ректальному застосуванні, оскільки при пероральному або ректальному застосуванні більше половини активної субстанції метаболізується печінкою («first pass» ефект). Після повторного застосування препарату фармакокінетичні показники не змінюються. За умови дотримання рекомендованих інтервалів між введеннями препарату кумуляції не відмічається.

Розподіл. Зв'язування з білками сироватки крові становить 99,7 %, воно відбувається переважно з альбуміном (99,4 %). Уявний об'єм розподілу становить 0,12 - 0,17 л/кг. Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2 - 4 год пізніше, ніж в плазмі крові. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3 - 6 год. Через 2 години після досягнення максимальної концентрації у плазмі концентрація диклофенаку в синовіальній рідині вища, ніж у плазмі, і її значення залишаються вищими протягом 12 год.

**Метаболізм.** Метаболізм диклофенаку здійснюється частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але, головним чином, за допомогою одноразового і багаторазового метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5'-гідрокси-, 4',5-дигідрокси- та 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенаку), більшість з яких перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно меншою мірою, ніж диклофенак.

**Виведення.** Загальний системний плазматичний кліренс диклофенаку становить  $263 \pm 56$  мл/хв. Кінцевий період напіввиведення становить 1 - 2 год. Період напіввиведення 4-х метаболітів, включаючи два фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1 - 3 год. Один із метаболітів, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має довший період напіввиведення, проте цей метаболіт повністю неактивний.

Приблизно 60 % застосованої дози препарату виводиться з сечею у вигляді глюкуронових кон'югатів незміненої активної речовини, а також у вигляді метаболітів, більшість з яких являють собою глюкуронові кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів з жовчю, з калом.

В осіб літнього віку істотних змін фармакокінетики диклофенаку не спостерігається. У пацієнтів з порушенням функції нирок при призначенні Алміралу у звичайних разових дозах накопичення диклофенаку не відмічалось. У тому випадку, коли кліренс креатиніну становить менше 10 мл/хв, розрахункові рівноважні концентрації гідроксиметаболітів диклофенаку приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів. Проте в кінцевому результаті метаболіти виводяться з жовчю.

У пацієнтів з хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки показники фармакокінетики диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний або ледь жовтуватий розчин.

**Несумісність.** Невідома. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** Ампули по 75 мг/3 мл: по 5 ампул у фасонному блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Медокемі ЛТД.

**Місцезнаходження.** Вул. Константинуполес, 1-10, Лімасол, 51409, Кіпр, ЄС.