

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ДИФМЕТРЕ® (DIFMETRE®)

Склад:

діючі речовини: індометацин, прохлорперазину maleат, кофеїн;

1 таблетка містить індометацину 25 мг, прохлорперазину maleату 2 мг, кофеїну 75 мг

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна (Е 330), натрію гідрокарбонат (Е 500), сорбіт (Е 420), сахарин натрію (Е 954), лимонний ароматизатор, поліетиленгліколю гліцерилкаприлокапрат, диметикон (Е 900).

Лікарська форма. Таблетки шипучі.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі пласкі таблетки білого або злегка жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при мігрені. Код АТХ N02C X.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Три активні інгредієнти Дифметре® виявили специфічну фармакологічну активність у лікуванні мігрені та головного болю.

На відміну від інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) індометацин за структурою близький до серотоніну та демонструє виражену анальгезивну дію та властивість звужувати судини головного мозку. Кофеїн має холінергічний анальгезивний вплив на ЦНС. При його одночасному застосуванні з НПЗП доза НПЗП, потрібна для полегшення болю, може бути зменшена на 40 %.

Прохлорперазин – це похідне фенотіазину з антиеметичною активністю, що володіє центральними холінергічними анальгезивними властивостями.

У дослідженнях мігрені у тварин було доведено ефективність кожного з трьох інгредієнтів у зниженні гіпералгезії у дозах, в 10 разів менших, ніж ці ж анальгетики окремо. Комбінація трьох діючих речовин є значно ефективнішою, ніж кожна з цих речовин окремо. Крім цього, індометацин та комбінація трьох діючих речовин у препараті Дифметре® усували сенсibiliзацію центральної та периферичної нервової системи під час нападу мігрені.

Фармакокінетика.

Індометацин

Після перорального застосування індометацин швидко абсорбується з травного тракту. Біодоступність становить майже 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові відмічається через 0,5 - 2 години після застосування препарату. Більше 90 % зв'язується з протеїнами плазми крові. Об'єм розподілу становить 0,34 - 1,57 л/кг. Метаболізується в печінці з утворенням неактивних сполук. Кінцевий період напіввиведення становить 2 - 8 годин. 60% виводиться із сечею у вигляді глюкуронідів, залишок виводиться з калом.

Кофеїн

Після перорального застосування кофеїн швидко і майже повністю абсорбується. Максимальна концентрація у плазмі крові відмічається приблизно через 1 годину після прийому. 35 % кофеїну зв'язується з протеїнами плазми крові. Об'єм розподілу становить 0,53 л/кг. Метаболізується в печінці з утворенням активних метаболітів, основний метаболіт – параксантин. Період напіввиведення становить приблизно 4 - 5 годин. Виводиться із сечею у вигляді 1-метилурацилової кислоти та 1-метилксантинової кислоти.

Прохлорперазин

Після перорального застосування прохлорперазин легко абсорбується з травного тракту. Біодоступність низька. Максимальна концентрація у плазмі крові відмічається через 1,5 - 5 годин після прийому препарату. Об'єм розподілу становить 12,9 - 17,7 л/кг. Препарат метаболізується у печінці. Період напіввиведення становить 6,8 - 9 годин. Виводиться із сечею та калом у вигляді метаболітів.

Фіксована комбінація

Фармакокінетичні властивості Дифметре® не відрізняються від властивостей кожного з компонентів препарату.

Після перорального застосування разової дози Дифметре® здоровими добровольцями максимальна концентрація в плазмі крові становила 1,9; 1,4; 2,4 години для індометацину, кофеїну та прохлорперазину відповідно. Період напіввиведення після перорального застосування разової дози Дифметре® здоровими добровольцями становить приблизно 6 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Невідкладне лікування гострих нападів мігрені з аурою та без неї (особливо у пацієнтів, у яких під час нападу мігрені виникає нудота та блювання).

Лікування нападів головного болю напруження.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших нестероїдних протизапальних засобів із клінічним проявом астматичного нападу, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або риніту.

Підвищена чутливість до похідних ксантину

Алергічна реакція на індометацин, ацетилсаліцилову кислоту або інші нестероїдні протизапальні засоби в анамнезі.

Одночасне застосування інших нестероїдних протизапальних засобів, включаючи специфічні інгібітори циклооксигенази-2 через підвищений ризик виникнення небажаних ефектів.

Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, пов'язані з попередньою активною терапією нестероїдними протизапальними препаратами, або кровоточива/рецидивуюча пептична виразка /кровотеча в анамнезі (два та більше окремих епізоди доведеної виразки шлунка або кровотечі).

Тяжка серцева недостатність, психічні захворювання, епілепсія, хвороба Паркінсона.

Тяжка печінкова та ниркова недостатність.

Виразковий коліт і/або ентероколіт.

Виражене підвищення артеріального тиску; атеросклероз; органічні захворювання серцево-судинної системи, у т. ч. гострий інфаркт міокарда; пароксизмальна тахікардія; артеріальна гіпертензія; глаукома; гострий панкреатит; гіпертиреоз.

Перед- і постопераційний біль при операції аортокоронарного обхідного шунтування.

Підвищена збудливість порушення сну.

Третій триместр вагітності.

Літній вік пацієнта.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування не рекомендоване

При одночасному застосуванні нейролептиків, таких як прохлорперазин, з препаратами, що подовжують інтервал QT, збільшується ризик серцевої аритмії (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Не застосовувати одночасно з препаратами, що порушують електролітний баланс, зокрема з нейролептиками (прохлорперазин), оскільки можлива взаємодія з цими препаратами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Дифметре® містить прохлорперазину maleat, пригнічувальну дію якого на ЦНС може посилювати алкоголь, седативні препарати, загальні анестетики, снодійні, транквілізатори, опіоїди.

Нейролептики протидіють протипаркінсонічному ефекту дофамінергічних засобів, посилюють несприятливий вплив трициклічних антидепресантів.

Метоклопрамід може збільшити екстрапірамідні ефекти.

Неседативні антигістамінні препарати, протималярійні препарати, цизаприд підвищують ризик розвитку аритмій.

Високі дози нейролептиків знижують гіпоглікемічний ефект цукрознижувальних лікарських засобів, тому може виникати необхідність у корекції їх дози.

При одночасному застосуванні прохлорперазину та десфероксаміну спостерігалася транзиторна метаболічна енцефалопатія, що характеризувалася втратою свідомості на 48-72 години.

Через підвищений ризик судом необхідно прийняти рішення щодо застосування препарату з метризамідом перед проведенням рентгенологічних процедур.

Існує підвищений ризик агранулоцитозу при одночасному застосуванні прохлорперазину та препаратів, що виявляють мієлосупресивний вплив (у т.ч. карбамазепін, деякі антибіотики та цитотоксичні препарати). Антациди можуть погіршувати абсорбцію препарату.

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Кортикостероїди: підвищений ризик пептичної виразки або шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти: НПЗП можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно контролювати час кровотечі та протромбіновий час. Індометацин конкурентно взаємодіє з кумариновими антикоагулянтами у місцях зв'язування з білками плазми, в результаті підвищуються їх плазмові концентрації. У разі їх одночасного застосування індометацин слід призначати у найбільш низькій можливій дозі; потрібно обмірковувати можливість призначення протективних агентів.

Антиагреганти та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs): підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II: НПЗП можуть зменшити ефективність діуретиків та антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (зокрема у зневоднених пацієнтів або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II та препаратів, що пригнічують ЦОГ-2, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, в тому числі до гострої ниркової недостатності, яка переважно має оборотний характер. Слід враховувати можливість такої взаємодії у пацієнтів, які приймають НПЗП одночасно з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II. Тому таку комбіновану терапію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Під час прийому комбінованої терапії пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід постійно контролювати лабораторні показники функціональних ниркових тестів після початку комбінованої терапії. Можливе підвищення ризику гіперкаліємії при одночасному застосуванні з калійзберігаючими діуретиками та зниження ниркової функції з підвищеним ризиком гострої ниркової недостатності при комбінованому застосуванні з тіазидними діуретиками (тріамтерен). Діуретики можуть посилити нефротоксичність індометацину.

Одночасне застосування індометацину та *дигоксину* або *літію* може призвести до підвищення концентрації цих препаратів у плазмі крові.

Одночасне застосування, яке необхідно враховувати

Як і всі інші фенотіазини, прохлорперазин слід обережно призначати одночасно з антихолінергічними лікарськими засобами, оскільки це може посилити небажаний антихолінергічний ефект. Це стосується також препаратів для лікування хвороби Паркінсона, оскільки при комбінованій терапії їх протипаркінсонічний ефект може зменшуватися.

Кофеїн може зменшувати седативну та анксиолітичну дію бензодіазепінів. Високі дози кофеїну можуть підвищувати концентрацію теофіліну у плазмі крові.

Одночасне застосування кофеїну з:

- *інгібіторами МАО, фуразолідом, прокарбазиномі селегіліном* може спричинити розвиток небезпечних аритмій серця або вираженого підвищення артеріального тиску;
- *барбітуратами, примідоном, протисудомними лікарськими засобами(похідними гідантоїну, особливо фенітоїном)* посилює метаболізм та збільшує кліренс кофеїну;
- *кетоконазолом, дисульфірамом, ципрофлоксацином, норфлоксацином, еноксацином, пінемідиною* кислотою може уповільнити виведення кофеїну та збільшити його концентрацію в крові;
- *циметидином, гормональними контрацептивами, ізоніазидом* посилює дію кофеїну;
- *флувоксаміном* підвищує рівень кофеїну в плазмі крові;
- *мексилетином* знижує виведення кофеїну на 50 %;
- *нікотин*ом збільшує швидкість виведення кофеїну;

- метоксаленом зменшує виведення кофеїну з організму з можливим посиленням його ефекту та розвитком токсичної дії;
- клозапіном підвищує концентрацію клозапіну в крові;
- теофіліном та іншими ксантинами знижує кліренс даних препаратів, збільшує ризик адитивних фармакодинамічних і токсичних ефектів;
- бета-адреноблокаторами може призводити до взаємного пригнічення терапевтичних ефектів;
- тиреотропними засобами підвищує тиреоїдний ефект;
- опіоїдними анальгетиками, анксиолітиками, снодійними і седативними засобами знижує ефект даних препаратів;
- препаратами літію збільшує виведення літію з сечею;
- препаратами кальцію знижує всмоктування даних препаратів;
- серцевими глікозидами прискорює всмоктування, посилює дію та підвищує токсичність серцевих глікозидів;
- анальгетиками-антипіретиками посилює їх ефект;
- ерготаміном покращує всмоктування ерготаміну з травного тракту;
- похідними ксантину, α - та β -адреноміметиками, психостимулюючими засобами потенціює їх ефект.

Кофеїн є антагоністом засобів для наркозу та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему, конкурентним антагоністом препаратів аденозину, АТФ.

Напої та лікарські засоби, що містять кофеїн, при сумісному застосуванні з препаратом можуть призвести до надмірної стимуляції центральної нервової системи.

При одночасному прийомі індометацину з антибактеріальними засобами може підвищуватися ризик судом, із ципрофлоксацином – ризик шкірних реакцій і нейротоксичність.

Одночасне застосування зальцитабіну та індометацину викликає зміни у їх фармакодинаміці.

Одночасне застосування зидовудину та індометацину підвищує ризик гематологічної токсичності.

Ризик прояву токсичності індометацину підвищується при застосуванні з ритонавіром.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні індометацину з циклофосфамідом у зв'язку з виникненням водної інтоксикації.

Слід з обережністю одночасно застосовувати індометацин з антидепресантами (селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну) через підвищення ризику кровотеч.

Дія похідних сульфонілсечовини може посилюватися нестероїдними протизапальними засобами. У поодиноких випадках одночасне застосування індометацину з метформіном може спричинити метаболічний ацидоз.

З обережністю слід одночасно застосовувати індометацин з протиепілептичними препаратами у зв'язку з посиленням дії фенітоїну.

Одночасне застосування індометацину з галоперидолом посилює сонливість.

Слід уникати одночасного прийому індометацину з тріамтереном через виникнення оборотної ниркової недостатності.

При одночасному прийомі індометацину з такролімусом підвищується ризик нефротоксичності.

Індометацин підвищує біодоступність дифосфонатів при одночасному застосуванні з тилудроновою кислотою.

При одночасному прийомі індометацину з бензодіазепінами підвищується ризик виникнення запаморочення.

При одночасному прийомі індометацину з дермопресином посилюється дія останнього.

Слід уникати прийому нестероїдних протизапальних засобів протягом 8-12 діб після застосування міфепристону.

Індометацин може знижувати швидкість виведення баклофену і, таким чином, підвищувати рівень його токсичної дії.

У пацієнтів при одночасному прийомі індометацину і муромонабу-CD3 підвищується ризик розвитку психозу та енцефалопатії.

Індометацин може спотворювати результати лабораторних аналізів:

- викликати підвищення рівня одного або більше печінкових ферментів;
- призводити до помилково негативних результатів при пробі з дексаметазоном.

При одночасному прийомі індометацину із судинорозширювальними засобами підвищується ризик кровотеч.

Інші НПЗП, алкоголь: одночасне застосування індометацину з іншими НПЗП та алкоголем підвищує ризик розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Дифлунізал: підвищує плазмовий рівень та знижує нирковий кліренс індометацину. Можливі летальні шлунково-кишкові крововиливи. Дана комбінація не рекомендується.

Імуносупресори: одночасне застосування індометацину та імуносупресорів, таких як метотрексат і циклоспорин, призводить до посилення їх токсичності.

Хінолони: сумісне застосування хінолонів та індометацину може збільшити ризик виникнення судом у пацієнтів з або без анамнестичних даних про епілепсію або судом.

Пробенецид: сповільнює екскрецію і підвищує токсичність індометацину.

Протидіабетичні засоби: індометацин не змінює терапевтичну ефективність пероральних протидіабетичних засобів та інсуліну незважаючи на те, що є дані про гіпо- або гіперглікемічну дію при їх одночасному застосуванні.

Особливості застосування.

Застосування Дифметре® передбачено під час нападу головного болю, отже, тривале застосування не рекомендується. У разі повторної терапії слід постійно контролювати гематологічні показники та функцію печінки/нирок.

До складу Дифметре® входить індометацин, який належить до класу НПЗП.

Через наявність індометацину слід обережно застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функцій нирок, печінки або серця або станами, що можуть призвести до затримки рідини в організмі, оскільки індометацин викликає послаблення функції нирок та застій рідини.

У пацієнтів із системним червоним вовчаком і захворюваннями сполучної тканини можливе підвищення ризику вірусного менінгіту.

Слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам після хірургічних втручань, оскільки тривалість кровотеч у них може бути збільшена.

У поодиноких випадках прийом індометацину може маскувати прояви інфекційно-запального процесу, а також слід бути обережними при застосуванні живих вакцин.

Пацієнтам, які тривалий час приймають препарат, слід періодично проводити дослідження крові, функцій печінки або шлунка, щоб якомога раніше виявити будь-який небажаний вплив.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з аномаліями сигмоподібної кишки.

У пацієнтів зі зниженим кровотоком, у яких ниркові простагландини відіграють важливу роль у підтримці ниркової перфузії, НПЗП можуть спровокувати виражену ниркову декомпенсацію. До групи ризику виникнення подібної реакції входять пацієнти з нирковою або печінковою дисфункцією, хворі на цукровий діабет, пацієнти літнього віку, пацієнти зі зниженим об'ємом міжклітинної рідини, застійною серцевою недостатністю, сепсисом, а також особи, які одночасно приймають нефротоксичні препарати. Таким пацієнтам необхідно контролювати функцію нирок під час прийому препарату.

Слід бути обережними, застосовуючи препарат хворим на бронхіальну астму, у зв'язку з можливістю виникнення бронхоспазму.

При прийомі лікарських засобів групи НПЗП існує ризик розвитку гіперкаліємії, особливо у пацієнтів віком від 65 років, пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів, які лікуються бета-блокаторами, інгібіторами АПФ і калійзберігаючими діуретиками. У таких пацієнтів необхідно контролювати рівень калію в сироватці крові.

Для того щоб максимально зменшити побічні ефекти, слід призначати найменшу ефективну дозу препарату, потрібну для усунення симптомів захворювання, на найкоротший термін (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію нижче стосовно шлунково-кишкових та серцево-судинних ризиків). Слід уникати одночасного застосування Дифметре® та НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Побічні реакції на НПЗП частіше спостерігаються у пацієнтів літнього віку; летальними можуть бути, головним чином, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація (див. розділ «Побічні реакції»).

Шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація. при застосуванні НПЗП у будь-який період лікування спостерігалися шлунково-кишкові кровотечі, виразки або перфорації, що могли мати летальні наслідки та виникали з/без попереджувальних симптомів або тяжких захворювань травного тракту в анамнезі.

У пацієнтів літнього віку та з виразкою в анамнезі, особливо при ускладненні кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), при збільшенні доз НПЗП ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації також збільшується. Таким пацієнтам рекомендується починати лікування з мінімальної можливої дози препарату.

Таким пацієнтам, а також пацієнтам, які одночасно отримують низькі дози аспірину або інші препарати, що можуть збільшити ризик шлунково-кишкових ускладнень, рекомендовано призначити супровідну терапію захисними речовинами (наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи) (див. інформацію нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні симптоми з боку травного тракту (головним чином, шлунково-кишкові кровотечі), особливо на початку лікування.

Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам, які одночасно отримують препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, а саме: пероральні кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та антиагреганти, такі як аспірин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо у пацієнтів, які отримують Дифметре®, спостерігається шлунково-кишкова кровотеча або виразка, лікування слід негайно припинити.

НПЗП слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі шлунково-кишковими порушеннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), через те що ці хвороби можуть загостритися (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та/або слабкою або помірною застійною серцевою недостатністю слабкого або середнього ступеня в анамнезі повинні перебувати під відповідним контролем та консультуватися у лікаря, оскільки відомі випадки затримки рідини та появи набряків, що пов'язані із застосуванням НПЗП.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та протягом тривалого часу) може незначним чином підвищити ризик артеріального тромбозу (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Існує недостатня кількість даних, щоб виключити цей ризик для індометацину.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклерозом периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями індометацин слід призначати з великою обережністю. Також обережно потрібно призначати препарат для довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння).

Під час застосування НПЗП у рідкісних випадках спостерігалися *тяжкі шкірні реакції*, деякі з них летальні, в тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Протипоказання»). Найбільший ризик виникнення таких реакцій спостерігається на початку лікування. Перші симптоми найчастіше відмічаються протягом першого місяця лікування. При перших ознаках висипань на шкірі, ураженнях слизової оболонки або інших симптомах гіперчутливості застосування Дифметре® необхідно припинити.

До складу Дифметре® входить прохлорперазин, який належить до класу нейролептиків. Препарат слід обережно призначати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями та генетичною схильністю до подовження інтервалу QT. Не слід застосовувати одночасно з іншими нейролептиками.

Не слід застосовувати препарат пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози.

Через наявність у складі препарату прохлорперазину малеату Дифметре® не слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок, гіпотиреозом, серцевою недостатністю, феохромоцитомою, міастенією гравіс, гіпертрофією передміхурової залози, пацієнтам із закритокутовою глаукомою, пригніченням кісткового мозку, депресією, з пролактинзалежною пухлиною.

Необхідно ретельно стежити за станом пацієнтів з судомами в анамнезі, жовтяницею, паралітичною кишковою непрохідністю, затримкою сечі.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику гострого порушення мозкового кровообігу.

Через ризик виникнення фотосенсибілізації пацієнтам, які отримують лікування прохлорперазином, слід уникати дії прямих сонячних променів.

Хворі на цукровий діабет або пацієнти, що мають фактори ризику розвитку даного захворювання, потребують відповідного глікемічного контролю до та під час лікування.

Слід припинити лікування препаратом у разі виникнення гарячки неясного генезу, оскільки вона може бути ознакою розвитку злоякісного нейрорептичного синдрому.

До початку та під час терапії необхідно визначити всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ та по можливості вжити необхідних профілактичних заходів.

До складу Дифметре® входить кофеїн, тому дія препарату значною мірою залежить від типу нервової системи та може проявлятися як збудженням, так і гальмуванням вищої нервової діяльності.

Кофеїн може стати причиною хибного підвищення сечової кислоти у крові, що визначається методом Bittner.

Кофеїн може підвищувати рівні 5-гідроксііндолоцтової кислоти (5-HIAA), ванілілмигдальної кислоти (VMA) та катехоламінів у сечі, що може призвести до хибнопозитивних результатів діагностики феохромоцитом та нейробластоми.

З обережністю застосовують препарат пацієнтам із виразковою хворобою травного тракту в анамнезі.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Пригнічення синтезу простагландинів, викликане застосуванням НПЗП, таких як індометацин, може мати негативний вплив на вагітність та/або розвиток ембріона/плода.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик переривання вагітності та виникнення вад розвитку серця та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів протягом перших тижнів вагітності. Абсолютний ризик виникнення вад розвитку серця зріс з менш ніж 1 % до близько 1,5 %, та його зростанню сприяло збільшення дози та тривалості лікування. У досліджах на тваринах застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводило до збільшення випадків перед- та післяімплантаційних переривань вагітності та смертності ембріона/плода. Крім того, при застосуванні тваринам інгібіторів синтезу простагландинів у період органогенезу було зафіксовано збільшення випадків виникнення різноманітних вад, включаючи вади серцево-судинної системи.

Індометацин не слід застосовувати протягом першого та другого триместрів вагітності без особливої потреби.

При застосуванні індометацину жінці, що намагається завагітніти, або під час першого та другого триместрів вагітності дозу та тривалість лікування слід зменшити до мінімального можливого рівня.

Під час третього триместру вагітності застосування всіх інгібіторів синтезу простагландинів може спричинити такі явища:

- ☐ у плода:
- пневмокардіальну токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією)
- порушення роботи нирок, що може призвести до ниркової недостатності з олігогідрамніоном
- ☐ в кінці вагітності у жінки та новонародженої дитини
- можливе подовження часу кровотечі та антиагрегатний ефект, який може спостерігатися навіть при застосуванні дуже низьких доз препарату
- пригнічення скорочуваності матки, що може супроводжуватися затримкою та пролонгацією пологів.

Таким чином, застосування Дифметре® протипоказане під час третього триместру вагітності

Годування груддю

Індометацин, кофеїн та прохлорперазин виділяються у грудне молоко. Для того щоб мінімізувати вплив цих речовин на немовля, слід уникати годування груддю протягом 24 годин після прийому препарату.

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

На період лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Дифметре® може спричинити сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Дифметре® рекомендовано застосовувати якомога раніше після появи головного болю, хоча препарат також ефективний, якщо його прийняти пізніше.

При перших проявах головного болю рекомендовано приймати 1 шипучу таблетку внутрішньо після її повного розчинення у склянці з холодною водою. Вибір дози залежить від тяжкості симптомів та стану хворого.

При недостатній ефективності препарату. Якщо ефективність першої дози препарату протягом 2 годин після застосування Дифметре® недостатня, повторний прийом такої самої дози препарату під час того ж самого нападу може бути ефективним для лікування головного болю.

Як показали клінічні дослідження, навіть якщо препарат виявився неефективним під час першого нападу, не виключена можливість, що він буде ефективним під час наступного нападу.

Повторний напад протягом 24 - 48 годин. Якщо протягом 24 - 48 годин після полегшення знову спостерігається головний біль, необхідно прийняти повторну дозу препарату для лікування рецидиву. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 8 таблеток.

Побічні реакції можна мінімізувати, застосовуючи найнижчу ефективну дозу для найкоротшої можливої тривалості терапії, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Застосування Дифметре® дітям не рекомендується через відсутність досвіду застосування.

Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність застосування Дифметре® пацієнтам віком понад 65 років не вивчалися систематично.

Діти.

Застосування Дифметре® дітям не рекомендується через відсутність досвіду застосування.

Передозування.

За час наявності на ринку Дифметре® не надходило жодних повідомлень про випадки передозування. Беручи до уваги рекомендовану дозу Дифметре®, передозування малоімовірно.

Симптоми

Клінічні прояви передозування індометацину невідомі. Найвірогідніше, що ці симптоми можуть бути пов'язані з травним трактом та ЦНС.

Передозування кофеїну призводить до незначної інтоксикації. Тяжка інтоксикація проявляється нудотою, блюванням, тривогою, тремором, судомами, тахікардією, аритмією, артеріальною гіпотензією, гіпокаліємією та метаболічним лактоацидозом. Також спостерігаються гастралгія, ажитація, збудження, рухове занепокоєння, сплутаність свідомості, делірій, зневоднення, гіпертермія, збільшення частоти сечовипускання, головний біль, підвищена тактильна або больова чутливість, дзвін у вухах.

Можливими реакціями передозування прохлорперазину, що малоімовірно через низькі дози препарату, є екстрапірамідні порушення, які супроводжуються сплутаністю свідомості, сонливістю або збудженням, порушенням уваги, судомами та змінами електрокардіограми (ЕКГ).

Лікування

Слід надати симптоматичне та підтримуюче лікування. При судомках – внутрішньовенно діазепам, фенобарбітал або фенітоїн; підтримка балансу рідини та солей. Необхідно якнайшвидше зробити промивання шлунка та призначити ентеросорбенти. Через ризик розвитку м'язової дистонії дихальні шляхи повинні бути вільними. У разі артеріальної гіпотензії вентиляція поліпшить стан пацієнта. Пацієнт повинен знаходитись у положенні лежачи на спині (супінація). Слід повільно ввести норадреналін,

метарамінол або інші судинозвужувальні засоби внутрішньом'язово. Не можна вводити адреналін. Гемодіаліз неефективний.

Побічні реакції.

Протягом клінічних досліджень Дифметр® застосовували понад 250 пацієнтам, які приймали одну або дві дози упродовж 48 годин та вилікували один або два напади мігрені або епізоди головного болю напруження. Найчастіше (< 3 %) відмічалися такі побічні реакції, як вертиго, запаморочення та тремор. Побічні реакції, які були виявлені в ході клінічних досліджень відразу після прийому Дифметр® були слабкими або помірними та спонтанно зникали протягом декількох годин. Крім того, ці побічні реакції не впливали на ефективність Дифметр®. Якщо пацієнт буде знаходитись у положенні лежачи на спині і дозу препарату буде зменшено при наступному нападі, то ці побічні реакції можна мінімізувати. Деякі симптоми, які можуть розцінюватися як побічні реакції, можуть насправді бути симптомами мігрені. Далі наведено побічні реакції, викликані застосуванням Дифметр® в ході клінічних досліджень. Вони подані у порядку зниження частоти: часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($> 1/1000$, $< 1/100$) та класифіковані згідно з класом систем органів.

Інфекції та інвазії: нечасті – грипоподібний стан.

З боку психіки: нечасті – збудження, тривога.

З боку нервової системи: часті – запаморочення, тремор; нечасті – парестезія, ступор, втрата свідомості, сонливість, головний біль напруження, розлад уваги.

З боку органів зору: нечасті – порушення зору.

З боку органів слуху: часті – вертиго.

З боку серцево-судинної системи: часті – тахікардія, нечасті – артеріальна гіпотензія.

З боку органів дихання: нечасті – диспное.

З боку травного тракту: часті – нудота; нечасті – блювання, диспепсія, гастрит, біль у верхній ділянці живота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасті – підвищене потовиділення.

Загальні розлади: нечасті – слабкість, нездужання, озноб, біль.

У постмаркетинговий період зафіксовані такі побічні реакції: порушення гематологічних показників, сплутаність свідомості, аритмія, артеріальна гіпертензія, діарея, сухість у роті, висипання.

У пацієнтів, які отримували індометацин, найчастіше спостерігалися шлунково-кишкові розлади. Можуть спостерігатися пептичні виразки, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна, головним чином у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Після прийому індометацину також спостерігалися нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, біль у животі, мелена, блювання кров'ю, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороба Крона (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – гастрит.

Також через наявність у складі Дифметр® індометацину можуть спостерігатися нижчезазначені побічні реакції.

З боку нервової системи: судоми, м'язова слабкість, мимовільні м'язові рухи, психічні розлади, посилення епілепсії і паркінсонізму, порушення свідомості, кома, дизартрія, асептичний менінгіт, галюцинації, страх, депресія, втомлюваність, порушення концентрації; седативні порушення, включаючи парестезію; дезорієнтація, дратівливість, периферична невропатія, розлади пам'яті, психотичні реакції.

З боку травної системи: анорексія, порушення смаку, гастроентерит, проктит, стриктури кишечника, кровотеча із сигмоподібної кишки або із дивертикулу, регіональний ілеїт, холестаза, загострення існуючої виразки.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: токсичний гепатит з або без жовтяниці, фульмінантний гепатит.

З боку серцево-судинної системи: тромботична мікроангіопатія.

З боку системи кровотворення: дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

З боку імунної системи: бронхоспазм, астматичні напади, анафілактичні або анафілактоїдні реакції в алергічних пацієнтів, гарячка, васкуліт, анафілаксія, набряк легень, мозку.

З боку шкіри: випадіння волосся, загострення псоріазу, екзема, свербіж із або без висипань, кропив'янка, петехії, екхімози, ангіоневротичний набряк, ексфоліативний дерматит, пурпура, вузликова еритема, мультиформна еритема.

З боку органів зору та слуху: неврит зорового нерва, диплопія, відкладення на рогівці та пошкодження сітківки, кон'юнктивіт, біль у навколоочній ділянці, глухота, порушення слуху, шум у вухах.

З боку нирок і сечостатевої системи: порушення функції нирок, набряки, вагінальна кровотеча, збільшення і напруженість молочних залоз, гінекомастія, протеїнурія, гематурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність, папілярний некроз. Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) сироватки, оборотне підвищення білірубіну.

З боку дихальної системи: носова кровотеча, легенева субтропічна еозинофілія, диспное, гострий респіраторний дистрес.

З боку обміну речовин і харчування: підвищення рівня сечовини, збільшення маси тіла, підвищення рівня печінкових ферментів, прискорення хрящової дегенерації, затримка рідини, гіперглікемія, глюкозурія, гіперкаліємія.

Під час лікування НПЗП виникали набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність.

Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать про те, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та протягом тривалої терапії) може незначною мірою збільшити ризик артеріального тромбозу (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко фіксували реакції бульозного типу, в тому числі синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Теоретично прохлорперазин може викликати антихолінергічні симптоми (седацію, запор, сухість у роті) або екстрапірамідні порушення. Однак добова доза прохлорперазину до 40 мг не викликає виражених побічних реакцій.

Прийом інших нейролептиків може викликати такі побічні реакції: рідкісні випадки пролонгації інтервалу QT, шлуночкову аритмію за типом «пірует», шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та зупинку серця. Випадки раптової смерті спостерігаються дуже рідко.

За Мартіндейлом, нижчезазначені побічні реакції виникали внаслідок прийому прохлорперазину малеату.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ексфоліативний дерматит, мультиформну еритему.

З боку ендокринної системи: гіперпролактинемія, що може призвести до галактореї; гінекомастія; аменорея; імпотенція; гіперглікемія.

З боку серцево-судинної системи: зміни на ЕКГ, венозна тромбоемболія, тромбоз глибоких вен.

З боку органів дихання: закладеність носа

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: жовтяниця, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: фотосенсибілізація.

З боку нервової системи: судоми, марення, нічні кошмари, депресія, екстрапірамідна дисфункція, що включає: злоякісний нейролептичний синдром, тремор, дискінезію, акатизію, синдром паркінсонізму, гостру дистонію.

З боку сечовидільної системи: утруднення сечовипускання.

Внаслідок гіперстимуляції кофеїном може виникати збудження, безсоння, тривога, тремор, прискорене серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпертензія.

Крім цього, при тривалому лікуванні препаратами, до складу яких входить кофеїн, можливий синдром відміни, що характеризується наявністю головного болю.

Термін придатності.

3 роки.

Для упаковки в тубі

Застосовувати протягом 2 місяців після розкриття туби.

Умови зберігання.

Для упаковки в тубі

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Для упаковки в стрипах

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у тубі, по 1 або 2 туби в картонній коробці.

По 2 таблетки у стрипі, по 2 або 5 стрипів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Е-Фарма Тренто С.п.А./E-Pharma Trento S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Фраціоне Равіна - Віа Провіна 2, 38123 Тренто (ТН), Італія / Frazione Ravina - Via Provina 2, 38123 Trento (TN), Italy