

ไดฟีแนค

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

1.1 ชื่อยา

ไดฟีแนค

1.2 ความแรง

ใน 3 มิลลิกรัม ประกอบด้วย: ไดโคลฟีแนค โซเดียม (Diclofenac sodium) 75 มิลลิกรัม

1.3 รูปแบบของยา

น้ำยาปราศจากเชื้อ

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

2.1 คุณสมบัติตัวยาสําคัญ

ไดโคลฟีแนค โซเดียม (Diclofenac sodium)

2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

ใน 3 มิลลิกรัม ประกอบด้วย: ไดโคลฟีแนค โซเดียม (Diclofenac sodium) 75 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ลักษณะยา: น้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ใส ไม่มีสี

รูปแบบยาทางเภสัชกรรม: น้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับฉีด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

4.1.1 ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ไดฟีแนคใช้เพื่อรักษาโรคและอาการดังต่อไปนี้:

- การอักเสบและรูมาติซึมแบบตีเจนเนอเรทีฟต่าง ๆ: ข้ออักเสบรูมาตอยด์ แองคิลอสซิงสปอนดีไลตีส ออสติโออาร์ไทรตีส และสπονดิลอาร์ไทรตีส อาการปวดกระดูกสันหลัง และรูมาติซึมนอกข้อต่อ
- โรคเก๊าท์แบบเฉียบพลัน
- รื่นลโคลิค และบิลิอาร์โคลิค
- การอักเสบ บวม หลังได้รับบาดเจ็บหรือหลังผ่าตัด

4.1.2 หยดเข้าหลอดเลือดดำ

โด๊ปแคคไค้เพื่อรักษาและป้องกันอาการปวด หลังการผ่าตัดขณะอยู่ในโรงพยาบาล

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

4.2.1 วิธีให้ยา

โด๊ปแคคสามารถให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ตามที่ระบุในหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

4.2.2 ข้อพิจารณาทั่วไปในการบริหารยา

- ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายและใช้ขนาดยาต่ำสุดที่ให้ผลการรักษาในระยะเวลาที่สั้นที่สุด ไม่ควรใช้ยานี้เกินกว่า 2 วัน หากจำเป็นต้องให้การรักษาต่อเนื่องควรเปลี่ยนมาใช้ยาชนิดเม็ด
- การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ: ควรปฏิบัติตามข้อแนะนำสำหรับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ เพื่อหลีกเลี่ยงความเสียหายที่อาจเกิดกับเส้นประสาทหรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ บริเวณที่ฉีด โดยทั่วไปควรฉีดลึก ๆ เข้ากล้ามเนื้อสะโพกบริเวณส่วนนอกด้านบน
- การหยดเข้าหลอดเลือดดำ: ห้ามฉีดยานี้เข้าทางหลอดเลือดดำโดยตรง

4.2.3 ขนาดยา

4.2.3.1 ขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่

- การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

โรคและความผิดปกติ	ขนาดยาที่ใช้	หมายเหตุ
ขนาดยาโดยทั่วไป	ครั้งละ 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ตามที่ระบุใน 4.2.2 ข้อพิจารณาทั่วไปในการบริหารยา
รายที่มีอาการรุนแรง (เช่น อาการปวดบิด)	ครั้งละ 75 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง	เว้นระยะฉีดให้ห่างกัน 2-3 ชั่วโมง (ฉีดเข้าสะโพกข้างละเข็ม)
	ครั้งละ 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับการให้ยาไดโคลฟีแนคโซเดียมชนิดเม็ด	ขนาดยาสูงสุดรวมกันไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม

- การหยดเข้าหลอดเลือดดำ

โรคและความผิดปกติ	ขนาดยาที่ใช้	หมายเหตุ
การรักษาอาการปวดปานกลางถึงปวดรุนแรงหลังการผ่าตัด	หยดยา 75 มิลลิกรัม ต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที ถึง 2 ชั่วโมง	หลังจาก 2-3 ชั่วโมงไปแล้ว ถ้าจำเป็นอาจให้ยาซ้ำ แต่ไม่ควรให้ยาเกินวันละ 150 มิลลิกรัม
การป้องกันอาการปวด หลังการผ่าตัด	หยดยา 25-50 มิลลิกรัม ภายหลังการผ่าตัด เป็นเวลานานกว่า 15 นาที ถึง 1 ชั่วโมง	ตามด้วยขนาดยา 5 มิลลิกรัม ต่อชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม

4.2.3.2 ขนาดยาสำหรับเด็ก

- ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในเด็กและวัยรุ่น

4.2.4 การจัดเตรียมยา

ก่อนการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ต้องทำการเจือจางก่อนด้วย saline 0.9% หรือ glucose 5% ซึ่งมีโซเดียมไบคาร์บอเนตเป็นบัฟเฟอร์

4.3 ข้อห้ามใช้

1. ผู้ที่มีประวัติแพ้ตัวยาสำคัญ (เช่น อาการแพ้แบบ anaphylactoid และปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง) หรือสารประกอบอื่นใดในยานี้
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดอาการหอบหืด ลมพิษ หรือปฏิกิริยาการแพ้ในรูปแบบอื่น หลังได้รับยาแอสไพรินหรือยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ
3. การใช้ในระหว่างการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft surgery)
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรงที่อยู่ระหว่างการผ่าตัดหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะของเหลวในร่างกายพอง

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษ

4.4.1 คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ หรือผู้ที่มีอาการหอบหืด ลมพิษ หรือโพรงจมูกอักเสบแบบเฉียบพลันจากการแพ้ยาแอสไพริน หรือยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)
2. สตรีมีครรภ์ไตรมาสสุดท้ายหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้นอกจากแพทย์สั่ง
3. ห้ามใช้ในผู้ที่มีเลือดออกในกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ หรือมีแผลทะลุ
4. ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นโรคตับ โรคไต อย่างรุนแรง
5. ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นโรคไขเลือดออก
6. ยานี้อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกหรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้
7. ยานี้อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการตีบตันของหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจโดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานาน
8. ยานี้อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะบวมน้ำ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่เป็นโรคหัวใจ ไตทำงานผิดปกติ
9. ระวังการใช้ยานี้ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง หรือผู้สูงอายุ
10. ยานี้มีผลต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด จึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่สงสัยว่าจะเป็นไขเลือดออก หรือเกล็ดเลือดผิดปกติจากสาเหตุอื่น ๆ

4.4.2 ข้อควรระวัง

1. ยากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดชนิดรุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้ รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมอง โดยความเสี่ยงอาจเกิดขึ้นได้ในช่วงเริ่มการรักษาและอาจเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ใช้ยา
2. ห้ามใช้ในระหว่างการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ โดยอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองหากมีการใช้ยานี้ระหว่างการผ่าตัดดังกล่าว
3. การใช้ยากลุ่มนี้อาจส่งผลให้การทำงานของไตแย่ลง เนื่องจากยามีผลลดการสังเคราะห์สาร prostaglandin โดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ การไหลเวียนของเลือดมาที่ไตลดลงซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะ renal decompensation (โดยปกติสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้)
4. ยากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบ เกิดแผล มีเลือดออก และเกิดแผลทะลุของกระเพาะอาหารและลำไส้ชนิดรุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้ โดยผู้ป่วยสูงอายุและผู้มีประวัติเคยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร และ/หรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้มีความเสี่ยงสูงมากขึ้นในการเกิดอาการข้างต้น โดยที่อาการสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดระยะเวลาที่ทำการรักษาและอาจไม่มีสัญญาณเตือน
5. ควรใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่มีผลในการรักษาในระยะเวลาการรักษาสั้นที่สุด โดยขึ้นกับเป้าหมายในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดหรือกระเพาะอาหารและลำไส้ ควรพิจารณาเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็นรูปแบบอื่นสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงสูงมากขึ้นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงเกี่ยวกับกระเพาะอาหารและลำไส้ หัวใจและหลอดเลือด และ/หรือการทำงานของไต
6. ยากลุ่มนี้อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้ รวมถึง exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้โดยไม่มีสัญญาณเตือน ควรหยุดการใช้ยาหากมีผื่นแพ้ผิวหนังเกิดขึ้น รวมถึงการแพ้ยาในรูปแบบอื่น ๆ
7. ใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง อาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาเนื่องจากยามีการเปลี่ยนแปลงที่ตับในปริมาณมาก ทำให้ผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้จากการใช้ยากลุ่มนี้สูงกว่าปกติ
8. หลังใช้ยาควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัดหรือทันตกรรมหัตถการเป็นเวลาอย่างน้อย 4 ถึง 6 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา
9. ยาชนิดอื่นไม่ควรใช้เป็นระยะเวลานานติดต่อกัน

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาอื่นและอันตรกิริยาแบบอื่น ๆ

อันตรกิริยาระหว่างยาที่จะกล่าวต่อไป เป็นปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบในไดโคลฟีแนคชนิดฉีด และ/หรือไดโคลฟีแนครูปแบบอื่น

- **Lithium:** เมื่อให้ร่วมกับยา lithium ด้วยยาไดโคลฟีแนคอาจทำให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ lithium เพิ่มขึ้น จึงควรตรวจวัดระดับ lithium ในซีรัม

- **Digoxin:** เมื่อให้ร่วมกับยา digoxin ตัวยาไดโคโลฟีแนคอาจทำให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ digoxin เพิ่มขึ้น จึงควรตรวจวัดระดับ digoxin ในซีรัม
- **ยาขับปัสสาวะและยาลดความดันโลหิต:** เช่นเดียวกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ การใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะหรือยาลดความดันโลหิต (เช่น beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors) ไดโคโลฟีแนคอาจไปยับยั้งฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิต ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยา ร่วมกันในผู้ป่วยที่ใช้ยาดังกล่าว โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ควรมีการตรวจวัดความดันโลหิตเป็นระยะ ๆ ควรให้ผู้ป่วยดื่มน้ำให้เพียงพอและเฝ้าระวังการทำงานของไตในระยะแรกที่มีการใช้ยา ร่วมกันและมีการตรวจวัด เป็นระยะ ๆ หลังจากนั้น เนื่องจากยาขับปัสสาวะและยากลุ่ม ACE inhibitors อาจทำให้เกิดพิษต่อไต เพิ่มขึ้น การให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่เก็บรักษาโปแตสเซียมไว้ได้ อาจทำให้ระดับของโปแตสเซียมในซีรัม สูงขึ้น จึงควรตรวจวัดระดับโปแตสเซียมอย่างสม่ำเสมอ
- **NSAIDs อื่น ๆ และคอร์ติโคสเตียรอยด์:** การให้ไดโคโลฟีแนคร่วมกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์โดยทางซิสเต็มิกอื่น ๆ หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดิน อาหารเพิ่มขึ้น
- **ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาต้านเกล็ดเลือด:** ควรระมัดระวังเมื่อให้ยา ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของ เลือดและยาต้านเกล็ดเลือด เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก ถึงแม้ว่าจากการศึกษาทาง คลินิก พบว่าไดโคโลฟีแนคไม่มีผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่มีบางรายงานพบว่า ความเสี่ยงในการ เกิดเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับไดโคโลฟีแนคร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงควรดูแล อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยดังกล่าว
- **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):** การให้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมทั้งไดโคโลฟีแนค ร่วมกับ SSRIs อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร
- **ยารักษาโรคเบาหวาน:** จากการศึกษากทางคลินิก พบว่าไดโคโลฟีแนคสามารถให้ร่วมกับยารักษา โรคเบาหวานชนิดรับประทาน โดยไม่มีผลกระทบทางคลินิก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าพบอาการ hypoglycemia และ hyperglycemia เกิดขึ้นได้ จึงควรปรับขนาดของยารักษาโรคเบาหวานในระหว่าง การรักษาด้วยยาไดโคโลฟีแนค จากรายงานที่พบดังกล่าว จึงควรวัดระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างให้ยาไดโคโลฟีแนคร่วมกับยารักษาโรคเบาหวาน
- **Methotrexate:** ควรระมัดระวังเมื่อให้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมทั้งไดโคโลฟีแนค ใน ระยะเวลา น้อยกว่า 24 ชั่วโมงก่อนหรือหลังการรักษาด้วย methotrexate เนื่องจากระดับยาในเลือดของ methotrexate อาจเพิ่มขึ้นและทำให้ความเป็นพิษของยานี้เพิ่มขึ้น
- **Cyclosporin:** เช่นเดียวกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ไดโคโลฟีแนคอาจทำให้การเป็น พิษต่อไตของ cyclosporin เพิ่มขึ้น เนื่องจากผลกระทบของยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ต่อ prostaglandin ที่ไต ดังนั้นจึงควรลดขนาดยาไดโคโลฟีแนคลงให้ต่ำกว่าขนาดยาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา cyclosporin

- **Quinolone antibacterials:** มีบางรายงานพบว่า การใช้ quinolone ร่วมกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ อาจทำให้เกิดอาการชักขึ้นได้
- **สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 อย่างแรง:** ควรระมัดระวังเมื่อให้ยาไดโคลฟีแนคร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 อย่างแรง (เช่น sulfapyrazone และ voriconazole) ซึ่งมีผลทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่จุดสูงสุดและการสัมผัสกับยาไดโคลฟีแนคมีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากเกิดการยับยั้งเอนไซม์ของไดโคลฟีแนค
- **Phenytoin:** เมื่อให้ยา phenytoin ร่วมกับไดโคลฟีแนค แนะนำให้ตรวจวัดความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมา เนื่องจากการใช้ยาาร่วมกันอาจทำให้ระดับยา phenytoin มีค่าสูงขึ้น

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

– การใช้ในสตรีมีครรภ์: Pregnancy Category C

เนื่องจากไม่มีการศึกษาถึงการใช้ไดโคลฟีแนคในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในระหว่างไตรมาสที่ 1 และ 2 ของการตั้งครรภ์ นอกจากพิจารณาแล้วว่าผลประโยชน์ที่มารดาได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดกับทารก เช่นเดียวกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ห้ามใช้ไดโคลฟีแนคในระหว่างไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจทำให้มดลูกเฉื่อยชา หรือทำให้เส้นเลือด ductus arteriosus ปิดไม่สมบูรณ์ การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่ายานี้ทำให้เกิดผลเสียต่อการตั้งครรภ์, พัฒนาการของตัวอ่อนในครรภ์, การคลอดลูก หรือพัฒนาการของลูกสัตว์หลังคลอด

– การใช้ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

เช่นเดียวกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ไดโคลฟีแนคผ่านออกทางน้ำนมในปริมาณน้อย ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในระหว่างให้นมบุตร เพื่อหลีกเลี่ยงผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อทารก

– ผลต่อการสืบพันธุ์

เช่นเดียวกับยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ยานี้อาจทำให้เกิดความบกพร่องในการเจริญพันธุ์ของเพศหญิง และไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีที่ต้องการจะมีบุตร ควรหยุดยานี้ในสตรีที่มีบุตรยากหรือผู้ที่กำลังตรวจสอบถึงสาเหตุการไม่มีบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักร

ยาในกลุ่มนี้อาจก่อให้เกิดอาการง่วงซึม, วิงเวียน, สายตาพร่ามัว และอาการทางประสาทวิทยาอื่น ๆ ซึ่งอาจส่งผลให้ความสามารถทางร่างกายหรือจิตใจบกพร่อง ผู้ป่วยควรระมัดระวังการทำงานที่ต้องใช้ความพร้อมทางจิตใจ เช่น การทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร หรือการขับขี่ยานยนต์

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

- **พบบ่อยหรือพบบ่อยมาก:** ความอยากอาหารลดลง, ท้องเสีย, วิงเวียน, ท้องอืด, ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, บวม, ผื่น, ปฏิกริยาทางผิวหนัง, ความรู้สึกหมุน (vertigo) และอาเจียน
- **พบไม่บ่อย:** เจ็บหน้าอก, ภาวะหัวใจวาย, myocardial infarction และ หัวใจเต้นเร็ว
- **พบน้อยหรือพบน้อยมาก:** ไตวายแบบเฉียบพลัน, agranulocytosis, ผนังร่วน, anemia, angioedema, วิตกกังวล, aplasia anemia, หอบหืด, สับสนมึนงง, ท้องผูก, ซึมเศร้า, ง่วงซึม, หายใจลำบาก, การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ, อ่อนเพลีย, hemolytic anemia, ภาวะตกเลือด, ความผิดปกติทางการได้ยิน, การทำงานของตับผิดปกติ, ปฏิกริยาภูมิไวเกิน, ความดันโลหิตสูง, ความดันโลหิตต่ำ, หงุดหงิด, leucopenia, ความจำผิดปกติ, aseptic meningitis, nephritis tubulointerstitial, nephrotic syndrome, esophageal disorder, renal papillary necrosis, ชัก, sensation abnormal, severe cutaneous adverse reactions (SCARs), ภาวะช็อก, ความผิดปกติของการนอนหลับ, โรคหลอดเลือดสมอง, การรับรสผิดปกติ, thrombocytopenia, หูอื้อ, อาการสั่น, หลอดเลือดอักเสบ และความผิดปกติทางการมองเห็น
- **ไม่ทราบความถี่:** เนื้อตายบริเวณที่ฉีดยา, การลดลงของภาวะเจริญพันธุ์ในเพศหญิง, ภาวะบวมน้ำ, อาการประสาทหลอน, malaise, เส้นประสาทตาอักเสบ และการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่ปรากฏว่ามีลักษณะเฉพาะทางคลินิกที่เกิดจากการได้รับยาไดโคลฟีแนคเกินขนาด อย่างไรก็ตาม อาการของการได้รับยาเกินขนาด ได้แก่ อาเจียน, เลือดออกในทางเดินอาหาร, ท้องเสีย, มึนงง, มีเสียงอื้อในหู หรือชัก ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาดอย่างรุนแรง อาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน และตับถูกทำลาย

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด

การรักษาอาการเป็นพิษแบบเฉียบพลันที่เกิดจากยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมทั้งไดโคลฟีแนค นั้น อาศัยการรักษาแบบประคับประคอง และรักษาตามอาการ ควรให้การรักษาในรายที่ได้รับยาเกินขนาด ดังนี้ ให้การรักษาแบบประคับประคอง และรักษาตามอาการ กรณีที่มีอาการแทรกซ้อน เช่น ความดันโลหิตต่ำ, ไตวาย, ชัก, มีอาการระคายเคืองที่กระเพาะอาหารหรือลำไส้ และการหายใจถูกกีด การบำบัดรักษาเฉพาะ เช่น เร่งการขับปัสสาวะ, dialysis หรือ hemoperfusion อาจไม่มีประโยชน์ในการกำจัดยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมทั้งไดโคลฟีแนค เนื่องจากยานี้สามารถรวมตัวกับโปรตีนได้สูง และผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมอย่างกว้างขวาง (extensive metabolism)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

5.1.1 กลุ่มทางเภสัชวิทยาการรักษา

ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STERIODS, Acetic acid derivatives and related substances; ATC code: M01AB05

5.1.2 กลไกการออกฤทธิ์

ยานี้ประกอบด้วยตัวยาไดโคลฟีแนค โซเดียม ซึ่งไม่ใช่พวกสเตียรอยด์ ออกฤทธิ์เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ อาการปวดและไข้จากโรครูมาติก กลไกสำคัญในการออกฤทธิ์ของตัวยาไดโคลฟีแนค คือ การยับยั้งการสร้างโปรสตาแกลนดินซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบ การปวด และทำให้มีไข้จากการทดลองในหลอดทดลอง ไดโคลฟีแนค โซเดียม ไม่ได้ไปยับยั้งชีวสังเคราะห์ของ proteoglycan ในกระดูกอ่อนที่ความเข้มข้นเท่ากับในร่างกายมนุษย์

5.1.3 ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในโรครูมาติก บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดของไดโคลฟีแนค ทำให้มีการตอบสนองทางคลินิกในลักษณะของการบรรเทาอาการต่าง ๆ เช่น อาการปวดขณะพัก ปวดขณะเคลื่อนไหว อาการข้อแข็งในตอนเช้า อาการบวมของข้อต่อ และทำให้การทำงานดีขึ้นด้วย

ยานี้ช่วยลดอาการปวดระดับปานกลางและระดับรุนแรงของโรคที่ไม่ใช่โรครูมาติก ยาจะออกฤทธิ์ภายใน 15-30 นาที

ยานี้ใช้ได้ผลดีกับอาการปวดแบบไมเกรน (migraine attacks)

ในสภาวะอักเสบหลังการบาดเจ็บหรือหลังผ่าตัด ยานี้บรรเทาอาการปวด ทั้งเมื่ออยู่นิ่งและขณะเคลื่อนไหว รวมทั้งลดการบวมและการอักเสบของแผล

ใช้ร่วมกับยาจำพวก opioids เพื่อลดอาการปวดหลังการผ่าตัด ทำให้ลดปริมาณการใช้ยา opioids ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ยานี้เหมาะที่จะใช้รักษาเริ่มต้นสำหรับอาการอักเสบและรักษาโรครูมาติกชนิด degenerative และอาการปวดเนื่องจากการอักเสบของโรคที่ไม่ใช่โรครูมาติก

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

5.2.1 การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย

หลังจากฉีดยาไดโคลฟีแนค 75 มิลลิกรัมเข้ากล้ามเนื้อ ยาจะดูดซึมทันที ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (8 ไมโครโมล/ลิตร) ภายในเวลาประมาณ 20 นาที ความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซึมมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดยา

เมื่อหยดยาไดโคลฟีแนค 75 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำนาน 2 ชั่วโมง ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาประมาณ 1.9 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (5.9 ไมโครโมล/ลิตร) ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะสูงกว่านี้ เมื่อหยดยาในระยะเวลาที่สั้นลง ในขณะที่การหยดยาเป็นเวลานานขึ้นจะทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาคงที่เป็นสัดส่วนกับอัตราการหยดยาหลังจาก 3-4 ชั่วโมง ในทางตรงกันข้ามความเข้มข้น

ของยาในพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากขึ้นถึงความเข้มข้นสูงสุดเมื่อฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อหรือให้ยา
เม็ได้รับประทานหรือยาเหน็บทวาร

หลังจากให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ พื้นที่ใต้โค้งของกราฟ (AUC) ความ
เข้มข้นมีค่าเป็นสองเท่าของพื้นที่ใต้โค้งเมื่อให้ยาโดยวิธีรับประทานหรือเหน็บทวาร เนื่องจากประมาณ
ครึ่งหนึ่งของตัวยาที่ให้โดยวิธีรับประทานหรือเหน็บจะถูกเมตาบอไลซ์เมื่อยาผ่านตับ (first pass effect)
ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากให้ยาซ้ำ ไม่มีการสะสมของยาเมื่อให้ยาตาม
ขนาดและช่วงเวลาที่เหมาะสมไว้

5.2.2 การกระจายยาในร่างกาย

99.7% ของตัวยาไดโคลฟีแนคจะไปจับกับโปรตีนในซีรัม ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน (99.4%) ปริมาตรการ
กระจายตัวคำนวณได้ 0.12-0.17 ลิตร/กิโลกรัม

ตัวยาไดโคลฟีแนค สามารถเข้าสู่ของเหลวในข้อ (synovial fluid) และให้ความเข้มข้นสูงสุดภายใน 2-4
ชั่วโมงหลังจากที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาขึ้นสูงสุด ค่าครึ่งชีวิตปรากฏของการกำจัดยาออกจากไซ
โนเวียลฟลูอิด เท่ากับ 3-6 ชั่วโมง 2 ชั่วโมงหลังจากความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมาสูงสุด ความ
เข้มข้นของตัวยาสำคัญในไซโนเวียลฟลูอิดจะสูงกว่าความเข้มข้นของตัวยาสำคัญในพลาสมา และจะยังคง
สูงกว่าอยู่จนถึง 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยา

5.2.3 การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

ขบวนการเปลี่ยนแปลงของตัวยาไดโคลฟีแนคส่วนหนึ่งเป็นขบวนการกลูคูโรนิเดชันของตัวยาโดยตรง
แต่ส่วนใหญ่จะผ่านขบวนการไฮดรอกซิเลชันและเมทิลไฮดรอกซิเลชันครั้งเดียว และหลายครั้ง ได้ผล
เป็นฟีนอลิกเมตาบอไลต์หลายชนิด (3 hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy, และ
3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac) ซึ่งส่วนใหญ่จะเปลี่ยนไปเป็นในรูปกลูคูโรไนด์คอนจูเกต ฟี
นอลิกเมตาบอไลต์ 2 ตัวจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่มีฤทธิ์น้อยกว่าตัวยาไดโคลฟีแนคมาก

5.2.4 การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย

ไดโคลฟีแนคถูกขับออกจากพลาสมา โดยมีค่าซีสเต็มมิก เคลียร์แรนซ์ 263 ± 56 มิลลิลิตร/นาที (ค่าเฉลี่ย
 \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา (terminal half-life) เท่ากับ 1-2 ชั่วโมง เมตาบอไลต์
4 ตัว รวมทั้งตัวที่มีฤทธิ์ 2 ตัว มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาสั้นประมาณ 1-3 ชั่วโมง เมตาบอไลต์ตัวหนึ่งคือ
3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมายาวมากกว่ามาก อย่างไรก็ตาม เมตา
บอไลต์ตัวนี้เป็นตัวที่ไม่มีฤทธิ์

ประมาณ 60% ของขนาดยาที่ให้จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของกลูคูโรไนด์ คอนจูเกตของ intact
molecule และในรูปเมตาบอไลต์ ซึ่งส่วนใหญ่จะเปลี่ยนเป็นกลูคูโรไนด์ คอนจูเกต น้อยกว่า 1% จะถูก
ขับออกในรูปเดิมโดยไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกในรูปของสารเมตาบอไลต์ออกทาง
อุจจาระโดยผ่านทางน้ำดี

5.2.5 ผู้ป่วยเฉพาะราย

อายุของผู้ป่วยไม่ทำให้เกิดความแตกต่างของการดูดซึม เมตาบอลิซึม และการขับถ่ายของยา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยสูงอายุบางรายเมื่อให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 15 นาที พบว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่าในหนุ่มสาวที่มีสุขภาพสมบูรณ์ ถึง 50%

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง ไม่ปรากฏว่ามีการสะสมของตัวยาสำคัญที่ยังไม่เปลี่ยนรูป หลังจากการให้ยาครั้งเดียวตามตารางการให้ยาขนาดปกติ ที่ระดับครีเอตินีน เคลียร์เรนซ์ <10 มิลลิลิตร/นาที ระดับคั่งที่ของสารไฮดร็อกซีเมตาบอไลต์ในพลาสมามีค่าสูงกว่าคนปกติประมาณ 4 เท่า อย่างไรก็ตามสารเมตาบอไลต์ถูกกำจัดผ่านทางน้ำดีจนเกือบหมด

ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง (ตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็งชนิดที่ไม่ใช่ดีคอมเพินเซต) การขับถ่ายของไดโคลฟีแนค ในรูปของสารเมตาบอไลต์จะเหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคตับ

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

จากการศึกษาทางพรีคลินิกเพื่อศึกษาถึงการเกิดพิษเฉียบพลันและการเกิดพิษเมื่อให้ยาซ้ำ รวมทั้ง genotoxicity, mutagenicity และ carcinogenicity โดยการให้ไดโคลฟีแนคในขนาดรักษา ไม่พบว่าเกิดอันตรายต่อมนุษย์ ไม่พบการเกิดทารกวิรูปจากผลของยาไดโคลฟีแนคในหนู (mice, rats) หรือกระต่าย ไดโคลฟีแนคไม่มีผลต่อระบบการสืบพันธุ์ของสัตว์ (หนู rats) หรือพัฒนาการของตัวอ่อน ทั้งระยะก่อนคลอด, ระหว่างคลอดหรือหลังคลอด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาสำคัญ

ยานี้มีส่วนประกอบคือ propylene glycol, benzyl alcohol, disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, sodium sulfite, disodium edetate และ water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรผสมยานี้กับยาชนิดอื่น ๆ

ไม่ควรผสมยานี้ด้วยน้ำเกลือ sodium chloride 0.9% หรือ glucose 5% ที่ไม่มี sodium bicarbonate เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากมีเสียงต่อการอิมิตัว ซึ่งทำให้มีการตกผลึกหรือตกตะกอนได้ ไม่ควรใช้สารละลายอื่นที่ไม่ได้แนะนำ

6.3 อายุของยา:

3 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา:

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

1. หลอดแก้ว หลอดละ 3 มิลลิลิตร บรรจุกล่องกระดาษ กล่องละ 5 และ 50 หลอด
2. ขวดแก้ว ขวดละ 50 มิลลิลิตร บรรจุกล่องกระดาษ กล่องละ 1 และ 50 ขวด
3. ขวดแก้ว ขวดละ 100 มิลลิลิตร บรรจุกล่องกระดาษ กล่องละ 1 ขวด

6.6 ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการใช้ยาและการจัดการอื่น ๆ

- สามารถให้ยานี้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเล็ก ๆ บริเวณสะโพกส่วนนอกด้านบน หรือโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ หลังจากทำให้เจือจางที่ความเข้มข้นที่เหมาะสม แล้วตามวิธีดังต่อไปนี้:
- น้ำยาใสเท่านั้นจึงจะใช้ได้ หากเกิดผลึกหรือตะกอนให้เห็นไม่ควรใช้สารละลายนั้น
- เก็บยาไว้ในที่ที่เด็กเอื้อมไม่ถึงและมองไม่เห็น

7. เลขทะเบียนตำรับยา:

1A 2037/30

8. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา:

21 ตุลาคม 2530

9. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร:

21 กันยายน 2565



ผลิตโดย:

บริษัท ที.พี.ดรัก แลบบอราทอรีส์ (1969) จำกัด

98 ซอยสุขุมวิท 62 แยก 1 แขวงพระโขนงใต้ เขตพระโขนง กรุงเทพฯ 10260

โทร: 02-020-8585 โทรสาร: 02-020-8581 อีเมล: info@tpdrug.com

Summary of Product Characteristics (SPC)

DIFENAC

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

1.1 Product Name

DIFENAC

1.2 Strength

Each 3 mL contains: Diclofenac sodium 75 mg

1.3 Pharmaceutical Dosage Form

Sterile solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 Qualitative Declaration

Diclofenac sodium

2.2 Quantitative Declaration

Each 3 mL contains: Diclofenac sodium 75 mg

3. PHARMACEUTICAL FORM

Product description: Clear and colorless sterile solution for injection

Pharmaceutical form: Sterile solution for injection

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

4.1.1 Intramuscular injection administration

DIFENAC is indicated in the treatment of the following disease and symptom

- Exacerbations of inflammation and degenerative forms of rheumatism: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis and spondylarthritis, painful syndromes of the vertebral column, non-articular rheumatism
- Acute attacks of gout
- Renal colic and biliary colic
- Post-traumatic and post-operative pain, inflammation and swelling

4.1.2 Intravenous infusion administration

DIFENAC is indicated in treatment or prevention of post-operative pain in a hospital setting.

4.2 Posology and method of administration

4.2.1 Route of administration

DIFENAC is administered as intramuscular injection or intravenous infusion as described in 4.1 Therapeutic indication.

4.2.2 General dosing information

- The dosage should be individually adjusted and the lowest effective dose given for the shortest possible duration. The drug should not be given for more than 2 days; if necessary, treatment can be continued with diclofenac sodium tablets
- Intramuscular injection: The following directions for intramuscular injection must be followed in order to avoid damage to a nerve or other tissue at the injection site. The general dose should be given by deep intragluteal injection into the upper outer quadrant.
- Intravenous infusion: The drug must not be given as an intravenous bolus injection.

4.2.3 Posology

4.2.3.1 Adults dosing

- Intramuscular injection

Disease and disorder states	Dosage	Remark
General dose	75 mg ampoule once daily	See general dosing information
Severe case e.g., colic	75 mg ampoule 1 to 2 times a day	Administration should be separated by an interval of a few hours (one into each buttock)
	75 mg ampoule once daily in combined with diclofenac sodium tablets	The dosage can be combined up to total maximum daily dose of 150 mg

– Intravenous infusion

Disease and disorder states	Dosage	Remark
Treatment of moderate to severe post-operative pain	Infuse 75 mg continuously over half to 2 hours	Dosage may be repeated after few hours by not exceed 150 mg/day
Prevention of postoperative pain	Infuse 25 – 50 mg after surgery over 15 – 60 minutes as loading dose	Followed by continuous infusion about 5 mg per hour up to 150 mg daily

4.2.3.2 Children and adolescent dosing

Because of their dosage strength, the drug is not suitable for children and adolescents.

4.2.4 Preparation of administration

The drug must be diluted with saline 0.9 % or glucose 5% infusion solution buffered with sodium carbonate immediately prior to intravenous infusion.

4.3 Contraindication

1. Hypersensitivity to diclofenac (e.g., anaphylactoid reactions, serious skin reactions) or any component of the formulation.
2. History of asthma, urticaria, or other allergic-type reactions after taking aspirin or other NSAIDs.
3. Use in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery.
4. Patients with moderate to severe renal impairment in the perioperative period and who are at risk for volume depletion.

4.4 Special warning and precaution for use

4.4.1 Special Warning

1. It is contraindicated in patients who have previously exhibited hypersensitivity to the drug or in individuals with the syndrome of asthma, rhinitis, angioedema or urticaria in response to aspirin, or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

2. It is especially important not to use the drug during third trimester of pregnancy unless specifically directed to do so by a physician.
3. It is contraindicated in patients with active or history of recurrent gastrointestinal bleeding or peptic ulceration.
4. It is contraindicated in patients with severe hepatic failure and renal failure.
5. It is contraindicated in patients with dengue hemorrhagic fever.
6. NSAIDs may cause an increased risk of serious gastrointestinal adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestines.
7. NSAIDs may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke. This risk may increase with high dosage and duration of use.
8. Fluid retention and peripheral edema have been observed in some patients receiving the drug; therefore, the drug should be used with caution in patients with a history of cardiac decompensation or renal function impairment.
9. Caution is advised when the drug is required in hypertension and elderly.
10. The drug may decrease platelet aggregation and prolong bleeding time. Because this prolonged bleeding effect may be exaggerated in patients with underlying hemostatic defects, it should not be used in suspected patient with dengue hemorrhagic fever or persons with intrinsic coagulation disorders and those on anticoagulant therapy.

4.4.2 Precaution

1. NSAIDs cause an increased risk of serious (and potentially fatal) adverse cardiovascular thrombotic events, including myocardial infarction (MI) and stroke. Risk may occur early during treatment and may increase with duration of use.
2. Use is contraindicated in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Risk of MI and stroke may be increased with use following CABG surgery.
3. NSAID use may compromise existing renal function; dose-dependent decreases in prostaglandin synthesis may result from NSAID use, reducing renal blood flow which may cause renal decompensation (usually reversible).
4. NSAIDs cause an increased risk of serious GI inflammation, ulceration, bleeding, and perforation (may be fatal); elderly patients and patients with history of peptic ulcer disease and/or GI bleeding are at greater risk for serious GI events. These events may occur at any time during therapy and without warning.

5. Use the lowest effective dose for the shortest duration of time, consistent with individual patient goals, to reduce risk of cardiovascular or GI adverse events. Alternate therapies should be considered for patients at high risk. Elderly patients are at greater risk for serious GI, cardiovascular, and/or renal adverse events.
6. NSAIDs may cause potentially fatal serious skin adverse events including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN); may occur without warning; discontinue use at first sign of skin rash (or any other hypersensitivity).
7. Use with caution in patients with hepatic impairment; reduced doses may be required due to extensive hepatic metabolism. Patients with advanced hepatic disease are at an increased risk of GI bleeding with NSAIDs.
8. Withhold for at least 4 to 6 half-lives prior to surgical or dental procedures.
9. Injection is not indicated for long-term use.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions

The following interactions include those observed with diclofenac solution for injection and/or other pharmaceutical forms of diclofenac

- **Lithium:** If used concomitantly, diclofenac may raise plasma concentrations of lithium. Monitoring of the serum lithium level is recommended.
- **Digoxin:** If used concomitantly, diclofenac may raise plasma concentrations of digoxin. Monitoring of the serum digoxin level is recommended.
- **Diuretics and antihypertensive agents:** Like other NSAIDs, concomitant use of diclofenac with diuretics or antihypertensive agents (e.g., beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor) may cause a decrease in their antihypertensive effect. Therefore, the combination should be administered with caution and patients, especially the elderly, should have their blood pressure periodically monitored. Patients should be adequately hydrated, and consideration should be given to monitoring of renal function after initiation of concomitant therapy and periodically thereafter, particularly for diuretics and ACE inhibitors due to the increased risk of nephrotoxicity. Concomitant treatment with potassium-sparing drugs may be associated with increased serum potassium levels, which should therefore be monitored frequently.

- **Other NSAIDs and corticosteroids:** Concomitant administration of diclofenac and other systemic NSAIDs or corticosteroids may increase the frequency of gastrointestinal undesirable effects.
- **Anticoagulants and anti-platelet agents:** Caution is recommended since concomitant administration could increase the risk of bleeding. Although clinical investigations do not appear to indicate that diclofenac affects the action of anticoagulants, there are isolated reports of an increased risk of hemorrhage in patients receiving diclofenac and anticoagulants concomitantly. Close monitoring of such patients is therefore recommended.
- **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):** Concomitant administration of systemic NSAIDs, including diclofenac, and SSRIs may increase the risk of gastrointestinal bleeding.
- **Antidiabetics:** Clinical studies have shown that diclofenac can be given together with oral antidiabetic agents without influencing their clinical effect. However, there have been isolated reports of both hypoglycemic and hyperglycemic effects necessitating changes in the dosage of the antidiabetic agents during treatment with diclofenac. For this reason, monitoring of the blood glucose level is recommended as a precautionary measure during concomitant therapy.
- **Methotrexate:** Caution is recommended when NSAIDs, including diclofenac are administered less than 24 hours before or after treatment with methotrexate, since blood concentrations of methotrexate may rise and the toxicity of this substance be increased.
- **Ciclosporin:** Diclofenac, like other NSAIDs may increase the nephrotoxicity of ciclosporin due to the effect on renal prostaglandins. Therefore, it should be given at doses lower than those that would be used in patients not receiving ciclosporin.
- **Quinolone antibacterials:** There have been isolated reports of convulsions which may have been due to concomitant use of quinolones and NSAIDs.
- **Potent CYP2C9 inhibitors:** Caution is recommended when co-prescribing diclofenac with potent CYP2C9 inhibitors (such as sulfinpyrazone and voriconazole), which could result in a significant increase in peak plasma concentrations and exposure to diclofenac due to inhibition of diclofenac metabolism.
- **Phenytoin:** When using phenytoin concomitantly with diclofenac, monitoring of phenytoin plasma concentrations is recommended due to an expected increase in exposure to phenytoin.

4.6 Pregnancy and lactation

— **Use in pregnancy: Pregnancy Category C**

The use of diclofenac in pregnant women has not been studied. Therefore, the drug should not be used during the first two trimesters of pregnancy unless the potential benefit to the mother outweighs the risk to the fetus. As with other NSAIDs, use of diclofenac during the third trimester of pregnancy is contraindicated owing to the possibility of uterine inertia and/or premature closure of the ductus arteriosus. Animal studies have not shown any directly or indirectly harmful effects on pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development.

— **Lactation**

Like other NSAIDs, diclofenac passes into breast milk in small amounts. Therefore, the drug should not be administered during breast feeding in order to avoid undesirable effects in the infant.

— **Fertility**

As with other NSAIDs, the use of the drug may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive. In women who may have difficulties conceiving or who are undergoing investigation of infertility, withdrawal of the drug should be considered.

4.7 Effects on ability to drive and use machine

NSAIDs may cause drowsiness, dizziness, blurred vision, and other neurologic effects which may impair physical or mental abilities; patients must be cautioned about performing tasks which require mental alertness (e.g., operating machinery or driving).

4.8 Undesirable effects

- **Common or very common:** Appetite decreased, diarrhea, dizziness, gastrointestinal discomfort, gastrointestinal disorders, headache, nausea, edema, rash, skin reactions, vertigo and vomiting.
- **Uncommon:** Chest pain, heart failure, myocardial infarction and palpitation.
- **Rare or very rare:** Acute kidney injury, agranulocytosis, alopecia, anemia, angioedema, anxiety, aplasia anemia, asthma, confusion, constipation, depression, drowsiness, dyspnea, erectile dysfunction, fatigue, hemolytic anemia, hemorrhage, hearing impairment, hepatic disorders, hypersensitivity, hypertension, hypotension, irritability, leucopenia, memory

loss, meningitis aseptic (patients with connective-tissue disorders such as systemic lupus erythematosus may be especially susceptible, nephritis tubulointerstitial, nephrotic syndrome, esophageal disorder, oral disorders, pancreatitis, photosensitivity reaction, pneumonitis, proteinuria, psychotic disorder, renal papillary necrosis, seizure, sensation abnormal, severe cutaneous adverse reactions (SCARs), shock, sleep disorders, stroke, taste altered, thrombocytopenia, tinnitus, tremor, vasculitis and vision disorders.

- **Frequency not known:** Injection site necrosis, fertility decreased (female), fluid retention, hallucination, malaise, optic neuritis and platelet aggregation inhibition.

4.9 Overdose

Symptoms

There is no typical clinical picture resulting from diclofenac overdosage. Overdosage can cause symptoms such as vomiting, gastrointestinal hemorrhage, diarrhea, dizziness, tinnitus, or convulsions. In the event of significant poisoning, acute renal failure and liver damage are possible.

Treatment

Management of acute poisoning with NSAIDs, including diclofenac, essentially consists of supportive measures and symptomatic treatment. Supportive measures and symptomatic treatment should be given for complications such as hypotension, renal failure, convulsions, gastrointestinal disorder, and respiratory depression.

Special measures such as forced diuresis, dialysis or hemoperfusion are probably of no help in eliminating NSAIDs, including diclofenac, due to the high protein binding and extensive metabolism.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

5.1.1 Pharmacotherapeutic group

ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STERIODS, Acetic acid derivatives and related substances; ATC code: M01AB05

5.1.2 Mechanism of Action

The drug contains diclofenac sodium, a non-steroidal compound with pronounced antirheumatic, anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic properties. Inhibition of prostaglandin biosynthesis, which has been demonstrated in experiments, is

considered to be fundamental to its mechanism of action. Prostaglandins play an important role in causing inflammation, pain and fever.

Diclofenac sodium in vitro does not suppress proteoglycan biosynthesis in cartilage at concentrations equivalent to the concentrations reached in humans.

5.1.3 Pharmacodynamic effects

In rheumatic diseases, the anti-inflammatory and analgesic properties of the drug elicit a clinical response characterized by marked relief from signs and symptoms such as pain at rest, pain on movement, morning stiffness, and swelling of the joints, as well as by an improvement in function.

The drug has also been found to exert a pronounced analgesic effect in moderate and severe pain of non-rheumatic origin, an effect which sets in within 15-30 minutes.

The drug has also been shown to have a beneficial effect in migraine attacks.

In post-traumatic and post-operative inflammatory conditions, the drug rapidly relieves both spontaneous pain and pain on movement and reduces inflammatory swelling and wound edema.

When used concomitantly with opioids for the management of post-operative pain, the drug significantly reduces the need for opioids.

The drug is particularly suitable for initial treatment of inflammatory and degenerative rheumatic diseases, and of painful conditions due to inflammation of non-rheumatic origin.

5.2 Pharmacokinetic Properties

5.2.1 Absorption

After administration of 75 mg diclofenac by intramuscular injection, absorption sets in immediately, and mean peak plasma concentrations of about 2.5 micrograms/mL (8 micromol/L) are reached after about 20 minutes. The amount absorbed is in linear proportion to the size of the dose.

When 75 mg diclofenac is administered as an intravenous infusion over 2 hours, mean peak plasma concentrations are about 1.9 micrograms/mL (5.9 micromol/L). Shorter infusions result in higher peak plasma concentrations, while longer infusions give plateau concentrations proportional to the infusion rate after 3 to 4 hours. In contrast, plasma concentrations decline rapidly once peak levels have been reached following intramuscular injection or administration of gastro-resistant tablets or suppositories.

The area under the concentration curve (AUC) after intramuscular or intravenous administration is about twice as large as it is following oral or rectal administration, because about half the active substance is metabolized during its first passage through the liver (first pass effect) when administered via the oral or rectal routes.

Pharmacokinetic behavior does not change after repeated administration. No accumulation occurs provided the recommended dosage intervals are observed.

5.2.2 Distribution

99.7% of diclofenac binds to serum proteins, mainly to albumin (99.4%). The apparent volume of distribution calculated is 0.12-0.17 L/kg.

Diclofenac enters the synovial fluid, where maximum concentrations are measured 2-4 hours after peak plasma values have been reached. The apparent half-life for elimination from the synovial fluid is 3 to 6 hours. Two hours after reaching peak plasma levels, concentrations of the active substance are already higher in the synovial fluid than in the plasma, and they remain higher for up to 12 hours.

5.2.3 Biotransformation

Biotransformation of diclofenac takes place partly by glucuronidation of the intact molecule, but mainly by single and multiple hydroxylation and methoxylation, resulting in several phenolic metabolites (3'-hydroxy, 4'-hydroxy-,5'-hydroxy-, 4',5'-dihydroxy-, and 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), most of which are converted to glucuronide conjugates. Two of these phenolic metabolites are biologically active, but to a much lesser extent than diclofenac.

5.2.4 Elimination

Total systemic clearance of diclofenac from plasma is 263 ± 56 mL/minute (mean value \pm SD). The terminal half-life in plasma is 1 to 2 hours. Four of the metabolites, including the two active ones, also have short plasma half-lives of 1 to 3 hours. One metabolite, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, has a much longer plasma half-life.

However, this metabolite is virtually inactive.

About 60% of the administered dose is excreted in the urine as the glucuronide conjugate of the intact molecule and as metabolites, most of which are also converted to glucuronide conjugates. Less than 1% is excreted as unchanged substance. The rest of the dose is eliminated as metabolites through the bile in the feces.

5.2.5 Characteristics in patients

No relevant age-dependent differences in the drug's absorption, metabolism, or excretion have been observed. However, in a few elderly patients a 15-minute intravenous infusion resulted in 50% higher plasma concentrations than expected from the data on young healthy subjects.

In patients suffering from renal impairment, no accumulation of the unchanged active substance can be inferred from the single-dose kinetics when applying the usual dosage schedule. At a creatinine clearance of less than 10 mL/minute, the calculated steady-state plasma levels of the hydroxy metabolites are about 4 times higher than in normal subjects. However, the metabolites are ultimately cleared through the bile. In patients with chronic hepatitis or non-decompensated cirrhosis, the kinetics and metabolism of diclofenac are the same as in patients without liver disease.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data from acute and repeated dose toxicity studies, as well as from genotoxicity, mutagenicity, and carcinogenicity studies with diclofenac revealed no specific hazard for humans at the intended therapeutic doses. There was no evidence that diclofenac had a teratogenic potential in mice, rats or rabbits.

Diclofenac had no influence on the fertility of parent animals in rats. The prenatal, perinatal and postnatal development of the offspring was not affected.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

The drug also contains propylene glycol, benzyl alcohol, disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, sodium sulfite, disodium edetate and water for injection.

6.2 Incompatibilities

The drug should not be mixed with other injections.

Infusion solutions of sodium chloride 0.9% or glucose 5% without sodium bicarbonate as an additive present a risk of supersaturation, possibly leading to formation of crystals or precipitates.

Infusion solutions other than those recommended should not be used.

6.3 Shelf life:

3 years

6.4 Special precautions for storage:

Store below 30 °C

6.5 Nature and contents of container

1. Glass ampoule containing 3 mL and fill in a secondary paper box containing 5 and 50 ampoules.
2. Glass bottle containing 50 mL and fill in a secondary paper box containing 1 and 50 bottles.
3. Glass bottle containing 100 mL and fill in a secondary paper box containing 1 bottle.

6.6 Instructions for use and handling

- The drug should be injected either intramuscularly by deep intragluteal injection into the upper outer quadrant, or intravenously by slow infusion after dilution in appropriate concentration.
- Only clear solutions should be used. If crystals or precipitates are observed, the infusion solution should not be used.
- The drug must be kept out of the reach and sight of children.

7. MARKETING AUTHORIZATION NUMBERS:

1A 2037/30

8. DATE OF AUTHORIZATION:

21 October 1987

9. DATE OF REVISION OF THE TEXT:

21 September 2022



Manufactured by:

T.P. DRUG LABORATORIES (1969) CO., LTD.

98 Soi Sukhumvit 62 Yak 1, Phra Khanong Tai, Phra Khanong, Bangkok 10260, Thailand

Tel.: (+66)2-020-8585 Fax: (+66)2-020-8581 Email: info@tpdrug.com