

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Флексомитрил, 0,67 мг/мл + 3,33 мг/мл + 25 мг/мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бетаметазон + гидроксицобаламин + диклофенак.

Каждый мл раствора содержит 0,67 мг бетаметазона натрия фосфата, 3,33 мг гидроксицобаламина сульфата, 25 мг диклофенака натрия.

Каждая ампула 3 мл содержит 2 мг бетаметазона натрия фосфата, 10 мг гидроксицобаламина сульфата, 75 мг диклофенака натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт, пропиленгликоль, натрия дисульфит (натрия метабисульфит) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный раствор красного цвета с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Флексомитрил показан к применению у взрослых при острой неспецифической боли в нижней части спины (дорсалгии).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Доза препарата и кратность введения определяется индивидуально лечащим врачом в зависимости от состояния пациента.

Рекомендуемая средняя доза: 3 мл препарата (содержимое 1 ампулы) 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения

2 дня.

Дети

Препарат противопоказан детям (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутримышечно.

При проведении внутримышечной инъекции для того, чтобы избежать повреждения нерва или других тканей в месте инъекции (что может привести к мышечной слабости, парезу или снижению чувствительности), рекомендуется придерживаться следующих правил:

- Не вводить внутривенно! Не вводить подкожно!
- Препарат следует вводить глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной области с соблюдением правил асептики и антисептики.
- Избегать внутрисосудистого попадания препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в раздел 6.1.;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), кровотечения из желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), острый гломерулонефрит;
- системные микозы;
- вирусные (в том числе герпетические), бактериальные, грибковые, микобактериальные инфекции;
- одновременное введение препарата с живыми и ослабленными вакцинами;
- системный остеопороз;
- гиперкалиемия;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- нарушения кроветворения, нарушения гемостаза (в том числе гемофилия), нарушения коагуляции, тромбоцитопеническая пурпура;
- неконтролируемая артериальная гипертензия, период после проведения аортокоронарного шунтирования при повышенном риске возникновения артериальных тромбозов и тромбоэмболий;
- хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II–IV по классификации NYHA), клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболеваниях периферических артерий и сосудов головного мозга;
- отек головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы;
- эритремия;
- эритроцитоз;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Бетаметазон

Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа; корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической противомикробной терапии.

Поствакцинальный период (период длительностью 8 недель до и 2 недели после вакцинации), лимфаденит после прививки БЦЖ.

Иммунодефицитные состояния (в т.ч. синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД) или инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)).

Заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит, абсцесс или другие гнойные инфекции.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия.

Эндокринные заболевания – снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга.

Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени и (или) печеночная недостаточность тяжелой степени, нефроуролитиаз, цирроз печени.

Гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению.

Системный остеопороз, миастения *gravis*, острый психоз, ожирение (III–IV степени), полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита), открыто- и закрытоугольная глаукома, заболевания глаз, вызванные *Herpes simplex* (из-за риска перфорации роговицы).

Требуется соблюдение мер предосторожности у пациентов в пожилом возрасте ввиду повышенной чувствительности к глюкокортикостероидам, особенно у женщин в постменопаузе (высокий риск остеопороза).

При судорожном синдроме.

При системном применении глюкокортикостероидов (ГКС) могут возникнуть нарушения зрения. Если у пациента присутствуют такие симптомы, как нечеткое зрение или другие нарушения зрения, необходимо рекомендовать пациенту обратиться к офтальмологу для выявления возможных причин нарушений зрения, включая катаракту, глаукому или редкие заболевания, например, центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХРП), которые наблюдались в ряде случаев при системном и местном применении ГКС.

Применение у спортсменов

Пациентам, участвующим в соревнованиях под контролем Всемирного антидопингового агентства (WADA), перед началом лечения препаратом следует ознакомиться с правилами WADA, поскольку прием препарата может повлиять на результаты допингового контроля.

Гидроксокобаламин

Стенокардия.

Доброкачественные и злокачественные новообразования, сопровождающиеся мегалобластной анемией и дефицитом В₁₂.

Склонность к образованию тромбов.

Диклофенак

При применении препарата Флексомитрил необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать пациентов с симптомами/признаками, указывающими на поражения/заболевания желудочно-кишечного тракта или с анамнестическими данными позволяющими заподозрить язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию; у пациентов с *Helicobacter pylori* в анамнезе, язвенным колитом, болезнью Крона, нарушениями функции печени в анамнезе, и у пациентов с жалобами, позволяющими заподозрить заболевания желудочно-кишечного тракта. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения возрастает при увеличении дозы препарата или при наличии язвенного анамнеза, особенно кровотечений и перфорации язвы и у пожилых пациентов.

Прием препарата может быть связан с повышенным риском протечки анастомоза, расположенного в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата после операционного вмешательства на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

Следует соблюдать особую осторожность при применении диклофенака у пациентов, получающих препараты, увеличивающие риск желудочно-кишечных кровотечений: системные глюкокортикостероиды (в т.ч. преднизолон), антикоагулянты (в т.ч. варфарин), антиагреганты (в т.ч. ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) или селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Осторожность необходима при назначении препарата у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени, а также у пациентов с печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы порфирии.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носовой полости (в т.ч. с носовыми полипами), хронической обструктивной болезнью легких, хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно ассоциированными с аллергическими ринитоподобными симптомами).

Особая осторожность требуется при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции почек, включая хроническую почечную недостаточность (СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²) дислипидемией/гиперлипидемией, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, при лечении курящих пациентов или пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при лечении пациентов пожилого возраста, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на функцию почек, а также пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей крови любой этиологии, например, в периоды до и после массивных хирургических вмешательств.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с дефектами системы гемостаза. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых тромбозов.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов пожилого возраста. Это особенно актуально у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых людей. У пациентов данной категории рекомендуется применять препарат в минимальной эффективной дозе.

Особую осторожность следует соблюдать при внутримышечном введении препарата у пациентов с бронхиальной астмой из-за риска обострения заболевания, так как натрия дисульфит, содержащийся в препарате, способен вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт

Для снижения риска токсического действия на желудочно-кишечный тракт пациентам с язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, особенно осложненным кровотечением или перфорацией в анамнезе, а также у пациентов пожилого возраста препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

Пациентам с повышенным риском развития желудочно-кишечных осложнений, а также пациентам, получающим терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или другими лекарственными средствами, способными повысить риск поражения желудочно-кишечного тракта, следует принимать гастропротекторы (например, ингибиторы протонной помпы или мизопростол). Пациентам с поражением желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пожилым, необходимо сообщать врачу обо всех абдоминальных симптомах.

Пациенты с бронхиальной астмой

Обострение бронхиальной астмы (непереносимость противовоспалительных и противоревматических препаратов/бронхиальная астма, провоцируемая приемом противовоспалительных и противоревматических препаратов), отек Квинке и крапивница наиболее часто отмечаются у пациентов, с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, носовыми полипами, хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими ринитоподобными симптомами). У данной группы пациентов, а также у пациентов с аллергией на другие препараты (сыпь, зуд или

крапивница) при применении диклофенака следует соблюдать особую осторожность (готовность к проведению реанимационных мероприятий).

Кожные реакции

При развитии у пациентов первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности на фоне применения препарата, препарат должен быть отменен.

Воздействие на печень

Поскольку в период применения диклофенака может отмечаться повышение активности одного или нескольких печеночных ферментов, при длительной терапии препаратом, в качестве меры предосторожности, показан контроль функции печени. При сохранении и прогрессировании нарушений печеночной функции или возникновении признаков заболеваний печени, или других симптомов (например, эозинофилии, сыпи и т.п.), препарат необходимо отменить. Следует иметь в виду, что гепатит на фоне применения диклофенака может развиваться без продромальных явлений.

Воздействие на почки

В период применения препарата рекомендуется проводить контроль функции почек у пациентов пожилого возраста, пациентов, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на почечную функцию, а также у пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей плазмы крови любой этиологии, например в период до и после массивных хирургических вмешательств. После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Терапия противовоспалительными и противоревматическими препаратами, в том числе диклофенаком, в особенности длительная терапия и терапия с использованием высоких доз, может быть ассоциирована с небольшим возрастанием риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт). У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курящим) следует применять препарат с особой осторожностью, в самой низкой эффективной дозе при минимально возможной длительности лечения, поскольку риск возникновения тромботических осложнений возрастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. Пациента следует проинструктировать о незамедлительном обращении за медицинской помощью при появлении первых симптомов тромботических нарушений (например, боли в груди, чувства нехватки воздуха, слабости, нарушения речи).

Воздействие на систему кроветворения

Препарат может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей.

Маскирование признаков инфекционного процесса

Противовоспалительное действие препарата может затруднять диагностику инфекционных процессов.

Реакции в месте инъекции

Сообщалось о возникновении реакций в месте инъекции после внутримышечного введения диклофенака, включая некроз в месте инъекции и проявления медикаментозной эмболии кожи, также известной как синдром Николау (особенно в случае непреднамеренного подкожного введения препарата). Внутримышечное введение препарата следует проводить, используя подходящий размер иглы и верную технику инъекций.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

В максимальной суточной дозе препарата (2 ампулы) содержится 230 мг бензилового спирта, что значительно меньше предельно допустимого содержания (90 мг/кг/сутки). Препарат противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Одна ампула препарата Флексомитрил содержит 780 мг пропиленгликоля. Предельное содержание пропиленгликоля 400 мг/кг – для взрослых. Превышение содержания пропиленгликоля в организме человека может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

Данный препарат содержит натрия дисульфит (натрия метабисульфит). Может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Бетаметазон

При одновременном назначении фенобарбитала, рифампицина, фенитоина или эфедрина возможно ускорение метаболизма препарата при снижении его терапевтической активности.

При одновременном применении глюкокортикостероидов и эстрогенов может потребоваться коррекция дозы бетаметазона (из-за риска передозировки).

При одновременном применении глюкокортикостероидов и калийвыводящих диуретиков повышается вероятность развития гипокалиемии.

Одновременное применение глюкокортикостероидов и сердечных гликозидов повышает риск возникновения аритмии или дигиталисной интоксикации (из-за гипокалиемии).

Бетаметазон может усиливать выведения калия, вызванное амфотерицином В.

При совместном применении бетаметазона и непрямых антикоагулянтов возможны изменения свертываемости крови, требующие коррекции дозы антикоагулянтов.

При комбинированном применении глюкокортикостероидов с нестероидными противовоспалительными препаратами или с этанолом и этанолсодержащими препаратами возможно повышение частоты развития или интенсивности эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. При совместном применении глюкокортикостероидов могут снизить концентрацию салицилатов в плазме крови.

Одновременное введение глюкокортикостероидов и соматропина может привести к замедлению абсорбции последнего (следует избегать введения доз бетаметазона, превышающих 0,3 – 0,45 мг/м² площади поверхности тела в день).

Глюкокортикостероиды могут влиять на азотный голубой тетразолиевый тест на бактериальную инфекцию и вызывать ложноотрицательный результат.

Аминоглутетимид может вызвать усиление или ослабление подавления функции коры надпочечников, вызванного кортикостероидами.

При одновременном применении глюкокортикостероидов и кетоконазола или итраконазола возможно усиление системных нежелательных реакций глюкокортикостероидов.

Глюкокортикостероиды могут уменьшить эффекты ингибиторов холинэстеразы, что может привести к развитию выраженной мышечной слабости у пациентов с миастенией *gravis*. По возможности, ингибиторы холинэстеразы должны быть отменены, по крайней мере, за 24 часа до начала терапии глюкокортикостероидами.

При одновременном применении глюкокортикостероидов и изониазида возможно снижение концентрации изониазида в плазме крови. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих изониазид.

Одновременное применение циклоспорина и глюкокортикостероидов может привести к повышению концентрации циклоспорина в системном кровотоке и усилению действия глюкокортикостероидов. Существует высокий риск развития судорог.

При одновременном применении глюкокортикостероидов с антибиотиками группы макролидов возможно значительное уменьшение выведения глюкокортикостероидов.

При одновременном применении с колестирамином возможно увеличение выведения глюкокортикостероидов.

При применении бетаметазона у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция гипогликемической терапии.

Гидроксокобаламин

Риск развития аллергических реакций повышается при совместном применении с тиамином.

Аминогликозиды, салицилаты, противоэпилептические лекарственные препараты, колхицин, препараты калия, циметидин, метморфин, пероральные контрацептивы, ранитидин, триамтерен, метотрексат снижают абсорбцию гидроксокобаламина в желудочно-кишечном тракте.

Хлорамфеникол снижает гемопозитический ответ гидроксокобаламина.

Не следует сочетать с препаратами, повышающими свертываемость крови.

Диклофенак

Ингибиторы изофермента CYP2C9

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении диклофенака и ингибиторов изофермента CYP2C9 (например, вориконазол) из-за возможного увеличения концентрации диклофенака в сыворотке крови и его экспозиции.

Препараты лития, дигоксин

Диклофенак может повышать содержание лития и концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется контроль содержания лития и концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Диуретические и гипотензивные средства

При одновременном применении с диуретиками и гипотензивными препаратами (например, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – АПФ) диклофенак может снижать их гипотензивное действие. Поэтому у пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном применении диклофенака и диуретиков или гипотензивных средств следует регулярно измерять артериальное давление, контролировать функцию почек и степень гидратации (вследствие повышения риска нефротоксичности).

Циклоспорин и такролимус

Влияние диклофенака на активность простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса. В связи с вышесказанным доза диклофенака у пациентов, получающих циклоспорин или такролимус, должна быть ниже, чем у пациентов, не получающих указанные препараты.

Препараты, способные вызывать гиперкалиемию

Одновременное применение диклофенака с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом и триметопримом может привести к повышению содержания калия в плазме крови (в случае такого одновременного применения данный показатель следует часто контролировать).

Антибактериальные средства – производные хинолона

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов, получавших одновременно производные хинолона и диклофенака.

Предполагаемые взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов

Одновременное системное применение диклофенака и других системных нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов может увеличивать частоту возникновения нежелательных явлений (в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта).

Антикоагулянты и антиагреганты

Необходимо с осторожностью применять диклофенак одновременно с препаратами этих групп из-за риска развития кровотечений. Несмотря на то, что в клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, существуют отдельные сообщения о повышении риска кровотечений у пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов. Следует тщательно наблюдать пациентов, получающих одновременное лечение данными лекарственными препаратами.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Одновременное применение диклофенака с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Гипогликемические препараты

Возможно одновременное применение диклофенака и гипогликемических препаратов, при этом эффективность последних не изменяется. Однако, известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях, как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало необходимость изменения дозы гипогликемических препаратов на фоне применения диклофенака. Поэтому во время одновременного применения диклофенака и гипогликемических препаратов рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови.

Получены отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном применении диклофенака с метформином, в особенности у пациентов с нарушением функции почек.

Метотрексат

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака менее чем за 24 часа до или через 24 часа после приема метотрексата, так как в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

Фенитоин

При одновременном применении фенитоина и диклофенака необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного воздействия.

Индукторы изофермента CYP2C9

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака одновременно с индукторами изофермента CYP2C9 (такими, как рифампицин), поскольку это может привести к значительному уменьшению концентрации диклофенака в плазме крови и уменьшению его экспозиции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости применения препарата у кормящей женщине грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Бетаметазон

На фоне применения глюкокортикостероидов возможно изменение подвижности и числа сперматозоидов.

Диклофенак

Препарат может оказывать отрицательное действие на фертильность, женщинам, планирующим беременность и проходящим обследование и лечение по поводу бесплодия, не рекомендуется применять препарат, в случае применения препарата препарат следует отменить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата возникают зрительные нарушения, головокружение, сонливость, вертиго или другие нарушения со стороны центральной нервной системы не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая, что препарат может вызвать головокружение, следует соблюдать осторожность при осуществлении данных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень редко: постинъекционный абсцесс.

Частота неизвестна: повышенная восприимчивость к инфекциям и тяжесть их проявления при подавлении клинических симптомов и признаков.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз.

Частота неизвестна: гиперкоагуляция.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность, анафилактические/анафилктоидные реакции, включая снижение артериального давления и шок.

Очень редко: ангионевротический отек (включая отек лица).

Частота неизвестна: аллергические реакции, анафилактический шок.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: угнетение функции надпочечников и гипофиза, вторичная надпочечниковая недостаточность (особенно в период стресса при заболевании, травме, хирургическом вмешательстве), синдром Иценко-Кушинга, снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. Зарегистрированы случаи гипогликемии у новорожденных после антенатального применения.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: отрицательный азотистый баланс (из-за катаболизма белка), липоматоз (в т. ч. медиастинальный и эпидуральный липоматоз, которые могут вызвать неврологические осложнения), повышение массы тела, повышение аппетита, гипернатриемия, увеличение выведения ионов калия (K^+), увеличение выведения ионов кальция (Ca^{2+}), гипокалиемический алкалоз, задержка жидкости в тканях, нарушение пуринового обмена.

Психические нарушения

Очень редко: дезориентация, депрессия (с выраженными психотическими реакциями), бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

Частота неизвестна: эйфория, изменения настроения, личностные расстройства, повышенная раздражительность, психическое возбуждение.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Редко: сонливость.

Очень редко: нарушения чувствительности, включая парестезии, расстройства памяти, тремор, судороги, ощущение тревоги, острые нарушения мозгового кровообращения, асептический менингит.

Частота неизвестна: повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (чаще по окончании терапии), неврит, нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: нарушения зрения (затуманивание зрения), диплопия, нечеткость зрения.

Частота неизвестна: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго.

Очень редко: нарушения слуха, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения, боль в груди.

Частота неизвестна: Синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром), нарушения ритма сердца, брадикардия, тахикардия, кардиалгия, разрыв миокарда после недавно перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность (у предрасположенных пациентов).

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: повышение артериального давления.

Частота неизвестна: тромбоэмболические осложнения, васкулит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхиальная астма (включая одышку).

Очень редко: пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита, икота.

Редко: гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, мелена, диарея с примесью крови.

Очень редко: стоматит, глоссит, повреждения пищевода, возникновение диафрагмоподобных стриктур в кишечнике, колит (неспецифический геморрагический колит, ишемический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, панкреатит, дисгевзия.

Частота неизвестна: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (язва желудка и кишечника с или без кровотечения, стеноза или перфорации, с возможным развитием перитонита), панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности аминотрансфераз в плазме крови.

Редко: гепатит, желтуха, нарушения функции печени.

Очень редко: молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Частота неизвестна: гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь.

Редко: крапивница.

Очень редко: буллезный дерматит, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, зуд, алопеция, реакции фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха.

Частота неизвестна: нарушение заживления ран, атрофия и истончение кожи, петехии, экхимозы, пурпура, повышенное потоотделение, дерматит, «стероидные» угри, стрии,

склонность к развитию пиодермии и кандидоза, снижение реакции при проведении кожных тестов, истончение волос на голове, аллергический дерматит, эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: мышечная слабость, «стероидная» миопатия, потеря мышечной массы, усиление миастенических симптомов при тяжелой псевдопаралитической миастении, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки бедренной или плечевой кости, патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожилий.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: острое поражение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, тубуло-интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: нарушение менструального цикла, изменение подвижности и количества сперматозоидов.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль, уплотнение в месте инъекции.

Редко: отеки, некроз в месте введения препарата, гипер- или гипопигментация, подкожная и кожная атрофия, асептические абсцессы, «прилив» крови к лицу после инъекции, нейрогенная артропатия.

Нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационном периоде

На фоне терапии препаратами диклофенака в ампулах в пострегистрационном периоде в клинической практике отмечались следующие нежелательные реакции приведенные ниже. Поскольку сообщения об этих явлениях поступают добровольно, а размер популяционной группы является неизвестным, достоверно оценить их частоту не представляется возможным, и она классифицируется как «неизвестная».

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: медикаментозная эмболия кожи (Синдром Николау).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Частота неизвестна: данные клинических исследований указывают на небольшое увеличение риска развития сердечно-сосудистых тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда), особенно при длительном применении в высоких дозах (суточная доза более 150 мг).

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: зрительные расстройства, такие как нарушение зрения, затуманивание зрения или диплопия, по-видимому, являются класс-эффектами нестероидных противовоспалительных препаратов, и обратимы после прекращения применения. Возможным механизмом развития таких расстройств является ингибирование синтеза простагландинов и других сопутствующих веществ, что изменяет регуляцию кровотока в сетчатке, которое проявляется потенциальными зрительными расстройствами. При развитии таких симптомов на фоне терапии следует рассматривать возможность офтальмологического обследования для исключения каких-либо других причин.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Адрес в интернете: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Бетаметазон

Симптомы

Острая передозировка бетаметазона не приводит к жизнеугрожающим состояниям. Введение в течение нескольких дней высоких доз глюкокортикостероидов не приводит к нежелательным последствиям (за исключением случаев применения очень высоких доз или при применении при сахарном диабете, глаукоме, обострении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или при одновременном применении сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов или калий-выводящих диуретиков).

Лечение

Необходим тщательный медицинский контроль за состоянием пациента; следует поддерживать оптимальное потребление жидкости и контролировать содержание электролитов в плазме и в моче (особенно соотношение ионов натрия и калия). При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

Гидрохлорофлуметазон

Данные о случаях передозировки отсутствуют.

Диклофенак

Симптомы

Рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, шум в ушах, судороги. В случае значительного отравления, возможно развитие острой почечной недостаточности и поражения печени.

Лечение

Поддерживающее и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях, как снижение артериального давления, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия для выведения нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе диклофенака, из значительной степени связываются с белками плазмы и подвергаются интенсивному метаболизму.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; противовоспалительные/противоревматические средства в комбинации; противовоспалительные/противоревматические средства в комбинации с кортикостероидами.

Код АТХ: M01BA

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Флексомитрил представляет собой комбинированный препарат, фармакологические свойства которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Флексомитрил оказывает выраженное анальгетическое, противовоспалительное действие.

Бетаметазон

Синтетический глюкокортикостероид (ГКС), обладает высокой глюкокортикостероидной и незначительной минералокортикоидной активностью; оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, а также оказывает выраженное и разнообразное действие на различные виды обмена веществ.

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами с образованием комплекса, проникающего в ядро клетки, и стимулирующего синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, последняя индуцирует образование белков, в том числе липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу A2, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и подавляет синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др.

Белковый обмен: уменьшает количество белка в плазме крови (за счет глобулинов) с повышением коэффициента альбумин/глобулин, повышает синтез альбуминов в печени и почках, усиливает катаболизм белка в мышечной ткани.

Липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и триглицеридов, перераспределяет жир (накопление жира преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии.

Углеводный обмен: увеличивает всасывание углеводов из ЖКТ, повышает активность глюкозо-6-фосфатазы, приводящей к повышению поступления глюкозы из печени в кровь, повышает активность фосфоенолпируваткарбоксилазы и синтез аминотрансфераз, приводящих к активации глюконеогенеза.

Водно-электролитный обмен: задерживает ионы натрия и воду в организме, стимулирует выведение ионов калия (минералокортикостероидная активность), снижает всасывание кальция из ЖКТ, «вымывает» ионы кальция из костей и повышает их выведение почками. Противовоспалительное действие связано с угнетением высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортина и уменьшением количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных).

Противоаллергический эффект развивается в результате подавления синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, торможения созревания и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов и тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

Повышает чувствительность бета-адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость секрета слизистой оболочки бронхов за счет угнетения или сокращения ее продукции.

Иммунодепрессивное действие обусловлено торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 2, интерферона гамма) из лимфоцитов и макрофагов. Подавляет синтез и секрецию АКТГ и вторично – синтез эндогенных ГКС.

Угнетает секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Подавляет освобождение бета-липотропина, но не снижает содержание циркулирующего бета-эндорфина.

Тормозит соединительнотканые реакции в ходе воспалительного процесса и снижает возможность образования рубцовой ткани.

Бетаметазона натрия фосфат является легкорастворимым соединением, которое хорошо всасывается после парентерального введения в ткани и обеспечивает быстрый эффект.

Гидроксокобаламин

Действует как кофермент в нескольких метаболических функциях, включая метаболизм липидов, углеводов и синтез белков. В организме (преимущественно в печени) превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а, следовательно, ДНК и РНК). Дефицит витамина B₁₂ приводит к нарушению

пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

Гидроксокобаламин относится к группе водорастворимых витаминов и является метаболитом цианокобаламина. В отличие от него, в молекуле гидроксокобаламина атом кобальта связан не с циано-, а с оксигруппой. Необходим для процесса кроветворения, образования эпителиальных клеток, функционирования нервной системы (вследствие влияния на синтез миелина).

В организме превращается в активную коферментную форму быстрее, чем цианокобаламин. Дольше сохраняется в крови, так как более прочно связывается с белками плазмы и медленнее выводится мочой.

Диклофенак

Основным механизмом действия диклофенака, установленным в условиях эксперимента, считается торможение биосинтеза простагландинов. При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгетическое действия диклофенака обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких проявлений заболеваний, как боль в покое и при движении, утренняя скованность и припухлость суставов, а также улучшением функционального состояния. При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак быстро купирует боли, уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

5.2. Фармакокинетические свойства

Бетаметазон

Абсорбция

Бетаметазон после внутримышечного введения быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется из места введения, что обеспечивает быстрое начало терапевтического действия.

Распределение

Бетаметазон хорошо связывается с белками плазмы (62,5 %).

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов.

Элиминация

Практически полностью выводится в течение одного дня после введения.

Выводится преимущественно почками.

Гидроксокобаламин

Абсорбция

При внутримышечном введении препарата гидроксокобаламин полностью абсорбируется, достигая максимальных уровней в плазме приблизительно через 1 час после его введения.

Распределение

При внутримышечном введении препарата гидроксокобаламин, оказавшись в системном кровообращении, связывается со специфическими транспортными белками, транскобаламинами. Связь с белками плазмы – 99 %.

Гидроксокобаламин, связанный с транскобаламином, быстро покидает плазму и распределяется предпочтительно в паренхиматозных клетках печени.

Проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко.

Элиминация

Период полувыведения – 500 дней. Выводится при нормальной функции почек – 7–10 % почками, около 50 % – кишечником; при сниженной функции почек – 0–7 % почками, 70–100 % – кишечником.

Диклофенак

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака его всасывание начинается медленно. Максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$), среднее значение которой

составляет около 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигается примерно через 20 минут. Количество всасывающегося действующего вещества находится в линейной зависимости от величины дозы препарата.

Величина площади под кривой «концентрация – время» (AUC) после внутримышечного введения диклофенака примерно в 2 раза больше, чем после его перорального или ректального применения, поскольку в последних случаях около половины, количества диклофенака метаболизируется при «первом прохождении» через печень. При последующих введениях фармакокинетические показатели не изменяются. При условии соблюдения рекомендуемых интервалов между введениями диклофенака кумуляции не отмечается.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови – 99,7 %, преимущественно с альбумином (99,4 %). Кажущийся объем распределения составляет 0,12–0,17 л/кг.

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Кажущийся период полувыведения ($T_{1/2}$) из синовиальной жидкости составляет 3–6 часов. Через 2 часа после достижения максимальной концентрации в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости выше, чем в плазме крови, и ее значения остаются более высокими на протяжении периода времени до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низких концентрациях (100 нг/мл) в грудном молоке одной из кормящих материй. Предполагаемое количество диклофенака, попадающего через грудное молоко в организм ребенка эквивалентно 0,03 мг/кг/сутки.

Биотрансформация

Метаболизм диклофенака осуществляется частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но преимущественно посредством однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5'-гидрокси-, 4',5'-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака), большинство из которых превращается в глюкуроновые конъюгаты. Два фенольных метаболита биологически активны, но в значительно меньшей степени, чем диклофенак. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9.

Элиминация

Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет 263 ± 56 мл/мин.

Конечный период полувыведения составляет 1–2 часа. Период полувыведения 4-х метаболитов, включая два фармакологически активных, также непродолжителен и составляет 1–3 часа. Один из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак, имеет более длительный период полувыведения, однако этот метаболит полностью неактивен.

Около 60 % дозы диклофенака выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов неизменного действующего вещества, а также в виде метаболитов, большинство из которых тоже представляют собой глюкуроновые конъюгаты. В измененном виде выводится менее 1 % диклофенака. Оставшаяся часть диклофенака выводится в виде метаболитов с желчью.

Концентрация диклофенака в плазме крови линейно зависит от величины применяемой дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Всасывание, метаболизм и выведение диклофенака не зависит от возраста. Однако у некоторых пациентов пожилого возраста после 15-минутной внутривенной инфузии отмечено увеличение концентрации диклофенака в плазме крови на 50 % по сравнению с таковым показателем у здоровых добровольцев более молодого возраста.

У пациентов с нарушением функции почек кумуляции неизменного действующего вещества не отмечается при соблюдении рекомендованного режима дозирования.

При клиренсе креатинина (КК) менее 10 мл/мин расчетные равновесные концентрации гидроксиметаболитов диклофенака примерно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев, при этом метаболиты выводятся исключительно с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели фармакокинетики диклофенака аналогичны таковым у пациентов без заболеваний печени.

Диклофенак проникает в грудное молоко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Пропиленгликоль

Натрия дисульфит (натрия метабисульфит)

Натрия гидроксида раствор 1 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Гидроксокобаламин фармацевтически несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов (инактивация цианокобаламина), тиамином, пиридоксином, рибофлавином (т.к. содержащийся в молекуле гидроксокобаламина ион кобальта разрушает другие витамины).

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарствами.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (ампулы в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в ампулы светозащитного стекла с точками надлома или кольцами.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Китайская Народная Республика

ACTION CONSULTANTS LIMITED

Unit 1905, 19F, West Tower, Shun Tak Center, 168-200, Connaught Road, Central, Hong Kong.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 121205, г. Москва, территория Сколково Инновационного Центра
бульвар Большой, дом 42, стр. 1, пом. 103, ком. 13

Телефон: 8 800 777-86-04; +7 (495) 799-21-86

Адрес электронной почты: info@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Флексомитрил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.