

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕЛТАВЕЛ, 25 мг/мл, раствор для внутримышечного введения.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия.

Каждый мл раствора содержит диклофенак натрия 25 мг.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость со слабым характерным запахом.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

ВЕЛТАВЕЛ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата в том числе:

- ревматоидный артрит,
- анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии,
- остеоартроз,
- подагрический артрит,
- бурсит, тендовагинит,
- болевые синдромы со стороны позвоночника (люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит).

Почечная и желчная колики.

Посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением.

Тяжелые приступы мигрени.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально, при этом с целью снижения риска развития побочных эффектов рекомендуется применение минимальной эффективной дозы, по возможности, с максимально коротким периодом лечения, в соответствии с целью лечения и состоянием пациента.

Диклофенак в ампулах особенно подходит для начального лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, а также боли вследствие воспаления неревматического происхождения.

Доза обычно составляет 75 мг (содержимое одной ампулы) один раз в сутки. В тяжелых случаях (например, при коликах) в виде исключения могут быть проведены 2 инъекции по 75 мг с промежутком в несколько часов (вторую инъекцию следует проводить в контралатеральную ягодицу). В качестве альтернативы одну инъекцию препарата в день (75 мг) можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (например, таблетками, ректальными суппозиториями), при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

При приступах мигрени лечение начинают как можно раньше после начала приступа с внутримышечного введения препарата в дозе 75 мг (одна ампула). При необходимости возможно применение диклофенака в других лекарственных формах, при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

Не следует применять инъекции препарата более двух дней подряд. При необходимости далее переходят на пероральное, либо ректальное применение диклофенака.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции начальной дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше, как правило, не требуется. Однако, исходя из общих медицинских соображений, следует соблюдать осторожность у ослабленных пожилых пациентов или пациентов с низкой массой тела.

##### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Нет данных о необходимости коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек в связи с отсутствием исследований безопасности применения препарата у пациентов данной категории. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек.

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) противопоказано (см. раздел 4.3).

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Нет данных о необходимости коррекции дозы при применении препарата у пациентов с

нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести в связи с отсутствием исследований безопасности применения препарата у пациентов данной категории. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано (см. раздел 4.3).

*Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы*

Следует с особой осторожностью применять препарат у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. При необходимости длительной терапии (более 4 недель) у таких пациентов следует применять препарат в суточной дозе, не превышающей 100 мг.

#### Дети

Препарат ВЕЛТАВЕЛ раствор для внутримышечного введения не следует применять у детей и подростков младше 18 лет в связи с трудностью дозирования препарата; при необходимости лечения у данной категории пациентов диклофенак можно применять в таблетках или суппозиториях.

#### Способ применения

Диклофенак вводят путем глубокой инъекции в ягодичную мышцу.

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

Препарат следует вводить глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной области с соблюдением правил асептики.

Раствор препарата должен быть прозрачным. Не следует применять раствор с кристаллическим или другим осадком.

Ампулу препарата следует использовать только один раз. Раствор следует вводить немедленно после вскрытия ампулы. После однократного применения неиспользованные остатки раствора препарата подлежат утилизации в соответствии с локальными требованиями.

При применении препарата следует использовать подходящую длину иглы и верную технику инъекции (учитывая толщину ягодичного жира конкретного пациента), чтобы избежать непреднамеренного подкожного введения.

Не следует смешивать раствор препарата ВЕЛТАВЕЛ, содержащийся в ампулах, с растворами других лекарственных средств для инъекций.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к диклофенаку и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. (включая натрия дисульфит).
- Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перфорация органов ЖКТ.
- Как и другие противовоспалительные и противоревматические препараты, препарат ВЕЛТАВЕЛ противопоказан пациентам с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе).
- Нарушение функции печени тяжелой степени, почечная недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>), хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца.
- Заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Состояния, сопровождающиеся риском развития кровотечений.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Аортокоронарное шунтирование (периоперационный период).
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.
- Активные заболевания печени.
- Беременность в сроке более 20 недель.
- Период грудного вскармливания.
- Препарат ВЕЛТАВЕЛ, раствор для внутримышечного введения, не показан к применению у детей и подростков до 18 лет.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

При применении диклофенака и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать пациентов с симптомами/признаками, указывающими на поражения/заболевания ЖКТ 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, с нарушениями функции печени в анамнезе и у пациентов с жалобами, позволяющими заподозрить заболевания ЖКТ. Риск развития

желудочно-кишечного кровотечения возрастает при увеличении дозы НПВП или при наличии язвенного анамнеза, особенно кровотечений и перфорации язвы и у пожилых пациентов.

Прием НПВП, включая диклофенак, может быть связан с повышенным риском протечки анастомоза, расположенного в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата после оперативного вмешательства на 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 применении диклофенака 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 том числе с носовыми полипами), хронической обструктивной болезнью легких, хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно ассоциированных 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 м<sup>2</sup>), дислипидемией/гиперлипидемией, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, при лечении курящих пациентов или пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при лечении пожилых пациентов, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на функцию почек, а также пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) любой этиологии, например, в периоды до и после массивных хирургических вмешательств.

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

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака 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 ВЕЛТАВЕЛ у пациентов с бронхиальной астмой из-за риска обострения заболевания, так как натрия дисульфит, содержащийся в препарате, способен вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности.

### Особые указания

#### *Поражение желудочно-кишечного тракта*

При применении диклофенака отмечались такие явления как кровотечения или изъязвления/перфорации ЖКТ, в ряде случаев со смертельным исходом. Данные явления могут возникнуть в любое время при применении препаратов у пациентов с наличием или отсутствием предшествующих симптомов и серьезными желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе или без них. У пожилых пациентов подобные осложнения могут иметь серьезные последствия. При развитии у пациентов, получающих препарат ВЕЛТАВЕЛ, кровотечений или изъязвлений ЖКТ препарат следует отменить.

Для снижения риска токсического действия на ЖКТ пациентам с язвенным поражением ЖКТ, особенно осложненным кровотечением или перфорацией в анамнезе, а также у пожилых пациентов препарат следует применять в минимальной эффективной дозе.

Пациентам с повышенным риском развития желудочно-кишечных осложнений, а также пациентам, получающим терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, следует принимать гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы или мизопростол) или другие медицинские препараты для снижения риска нежелательного воздействия на ЖКТ.

Пациентам с поражением ЖКТ 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 препарата ВЕЛТАВЕЛ следует соблюдать особую осторожность (готовность к проведению реанимационных мероприятий).

#### *Кожные реакции*

Такие серьезные дерматологические реакции как эксфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях со смертельным исходом, на фоне применения диклофенака отмечались очень редко. Наибольшие риск и частота развития тяжелых дерматологических реакций отмечались в первый месяц лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, получающих препарат ВЕЛТАВЕЛ, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности препарат следует отменить.

В редких случаях у пациентов, не имеющих аллергии на диклофенак, при применении препарата ВЕЛТАВЕЛ могут развиваться анафилактические/анафилактоидные реакции.

#### *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*

На фоне терапии диклофенаком рекомендуется проводить контроль функции почек у пациентов с гипертонической болезнью, нарушениями функции сердца или почек, пожилых, 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. При длительной терапии (более 4 недель) суточная доза диклофенака у таких пациентов не должна превышать 100 мг. Следует периодически проводить оценку эффективности лечения и потребности пациента в симптоматической терапии, особенно в тех случаях, когда ее продолжительность составляет более 4 недель. 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*

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

При длительном применении диклофенака рекомендуется проводить регулярные клинические анализы периферической крови.

#### *Маскирование признаков инфекционного процесса*

Противовоспалительное действие диклофенака 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 ВЕЛТАВЕЛ следует проводить, используя подходящий размер иглы и верную технику инъекций.

#### *Применение одновременно с другими противовоспалительными и противоревматическими препаратами*

Не следует применять препарат ВЕЛТАВЕЛ одновременно с другими противовоспалительными и противоревматическими препаратами, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) из-за риска увеличения нежелательных явлений.

#### Вспомогательные вещества

##### *Натрий, Натрия дисульфит (натрия метабисульфит)*

Препарат ВЕЛТАВЕЛ содержит натрия метабисульфит, который может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной ампуле, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### *Бензиловый спирт*

Лекарственный препарат ВЕЛТАВЕЛ содержит 120 мг бензинового спирта в каждой ампуле объемом 3 мл. Из-за риска смертельных токсических реакций при введении бензинового спирта в дозе, превышающей 90 мг/кг/сут, и риска токсических и анафилактических реакций при введении бензинового спирта в дозе, менее 90 мг/кг/сут, данный препарат нельзя применять у младенцев и детей младше 3 лет.

#### *Пропиленгликоль*

Препарат ВЕЛТАВЕЛ содержит пропиленгликоль, который может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Выявленные взаимодействия

##### *Ингибиторы изофермента CYP2C9*

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

##### *Литий, 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 (АД), 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 диклофенак.

#### Предполагаемые взаимодействия

*Противовоспалительные и противоревматические препараты и глюкокортикостероиды*

Одновременное системное применение диклофенака и других системных противовоспалительных и противоревматических препаратов или глюкокортикостероидов может увеличивать частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (в частности, со стороны ЖКТ).

*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. В связи с вышесказанным 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

Недостаточно данных о безопасности применения диклофенака у беременных женщин, в связи с чем применять препарат ВЕЛТАВЕЛ в I и II триместрах беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Диклофенак, как и другие НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов), противопоказан в последние 3 месяца беременности (возможно подавление сократительной способности матки, нарушение функции почек у плода с последующим маловодием (олигогидроамнион) и/или преждевременное закрытие артериального протока у плода).

#### Лактация

Несмотря на то, что диклофенак, как и другие НПВП, проникает в грудное молоко в малом количестве, препарат не следует применять в период грудного вскармливания во избежание нежелательного влияния на ребенка. При необходимости применения препарата у женщины в этот период грудное вскармливание прекращают.

#### Фертильность

Поскольку диклофенак, как и другие НПВП, может оказывать отрицательное действие на фертильность, женщинам, планирующим беременность, не рекомендуется применять препарат.

Пациенткам, проходящим обследование и лечение по поводу бесплодия, препарат следует отменить.

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

Пациентам, у которых на фоне применения диклофенака возникают зрительные нарушения, головокружение, сонливость, вертиго или другие нарушения со стороны центральной нервной системы не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены НЛР, которые были выявлены при применении диклофенака в клинической практике.

Для оценки частоты НЛР использованы следующие критерии: «очень часто» ( $\geq 1/10$ ); «часто» ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); «нечасто» ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); «редко» ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); «очень редко» ( $< 1/10000$ ). НЛР сгруппированы в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA, в пределах каждого класса НЛР перечислены в порядке убывания частоты встречаемости; в пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, НЛР распределены в порядке уменьшения их важности.

*Инфекции и инвазии:* очень редко – постинъекционный абсцесс.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – гиперчувствительность, анафилактические/анафилктоидные реакции, включая снижение АД и шок; очень редко – ангионевротический отек (включая отек лица).

*Психические нарушения:* очень редко – дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

*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.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень редко – нарушения зрения (затуманивание зрения), диплопия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* часто – вертиго; очень редко – нарушение 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 со стороны сосудов:* очень редко – повышение АД, васкулит.

*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; редко – гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, мелена, диарея с примесью крови, язвы желудка и кишечника (с или без кровотечения, стеноза или перфорации, с возможным развитием перитонита); 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.

*Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности aminотрансфераз в плазме крови; редко – гепатит, желтуха, нарушения функции печени; очень редко – молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – кожная сыпь; редко – крапивница; очень редко – буллезный дерматит, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, зуд, алопеция, реакции фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко – острое поражение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, тубуло-интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень редко – боль, уплотнение в месте инъекций; редко – отеки, некроз в месте введения препарата.

#### НЛР отмеченные в пострегистрационном периоде (частота неизвестна)

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* медикаментозная эмболия кожи (Синдром Николау).

#### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

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

#### *Зрительные нарушения*

Зрительные расстройства, такие как нарушение зрения, затуманивание зрения или диплопия, по-видимому, являются класс-эффектами противовоспалительных и противоревматических 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 диклофенаком следует рассмотреть возможность офтальмологического обследования для исключения каких-либо других причин.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

#### 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: 8-800-550-99-03

E-mail: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

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

Лечение: поддерживающие и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях как снижение АД, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны ЖКТ и угнетение дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия для выведения противовоспалительных и противоревматических препаратов, в т.ч. диклофенака, из организма неэффективны, так как действующие вещества этих препаратов в значительной степени связываются с белками плазмы и подвергаются интенсивному метаболизму.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ: M01AB05

#### Механизм действия

Препарат ВЕЛТАВЕЛ содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, оказывающее выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Основным механизмом действия диклофенака, установленным в исследованиях, считается торможение биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки.

*In vitro* диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при применении у человека, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее свойства препарата обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких проявлений, 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 боль (как в покое, так и при движении), уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

Отмечен выраженный анальгетический эффект диклофенака при умеренной и сильной боли неревматического происхождения. Облегчение боли наступает через 15–30 минут.

Кроме того, диклофенак облегчает приступы мигрени.

При применении в комбинации с опиоидами у пациентов с послеоперационной болью диклофенак достоверно снижает потребность в опиоидных анальгетиках.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

После внутримышечного (в/м) введения 75 мг диклофенака его всасывание начинается немедленно. Максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ), среднее значение которой составляет около 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигается примерно через 20 минут. Количество всасываемого действующего вещества находится в линейной зависимости от величины дозы препарата.

Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) после в/м 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 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 матерей. Предполагаемое количество препарата, 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 гидроксилирования 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.

#### Элиминация

Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет  $263 \pm 56$  мл/мин. Конечный период полувыведения составляет 1–2 часа. Период полувыведения 4-х метаболитов, включая два фармакологически активных, так же 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 препарата выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов неизменного действующего вещества, а также в виде метаболитов, большинство из которых тоже представляют собой глюкуроновые конъюгаты. В неизменном виде выводится менее 1 % диклофенака. Оставшаяся часть дозы препарата 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. У детей концентрации диклофенака в плазме крови при применении эквивалентных доз препарата (мг/кг массы тела) сходны с соответствующими показателями у взрослых. 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 при соблюдении рекомендованного режима дозирования кумуляции неизменного действующего вещества не отмечается.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Бензиловый спирт

Пропиленгликоль

Маннитол (маннит)

Натрия дисульфит (натрия метабисульфит)

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 3 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного стекла марки НС-1 или НС-3 1-го или 3-го гидролитического класса стекла с кольцом излома или с надрезом и точкой. На

ампулы дополнительно может быть нанесено одно, два или три цветных кольца.

3, 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки полимерной.

1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачки из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный.

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велтрэйд» (ООО «Велтрэйд»)

115172, г. Москва, ул. Народная, д. 14, стр. 3, эт. 3, пом. I, ком. 3.

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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