

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

Диклофенак, 25 мг/мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия

1 ампула (3мл) содержит: диклофенак натрия – 75 мг

1 мл раствора содержит: диклофенак натрия – 25 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, бензиловый спирт, натрия метабисульфит Е 223, натрия гидроксид.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная слегка окрашенная жидкость со слабым запахом бензинового спирта.

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

- воспалительные и дегенеративные формы ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, внесуставного ревматизма;
- острые приступы подагры;
- почечная и печеночная колики;
- воспаления, боль и отек после травм и операций;
- тяжелые приступы мигрени.

Препарат Диклофенак, раствор для внутримышечного введения применяется у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально. Для устранения симптомов следует применять минимальную эффективную дозу при наименьшей длительности лечения (см. раздел 4.4).

Рекомендуемая доза составляет 75 мг (3мл) в сутки.

Препарат Диклофенак не следует применять более 2 дней. В случае необходимости, лечение может быть продолжено другими лекарственными формами диклофенака (например, таблетками или суппозиториями).

Каждая ампула предназначена только для одноразового применения. Раствор должен быть использован сразу же после вскрытия ампулы. Любое неиспользованное содержимое должно быть утилизировано.

Особые группы пациентовПожилые пациенты (в возрасте 65 и старше)

Для пожилых пациентов обычно не требуется корректировки начальной дозы. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Дети и подростки

Дозировка препарата Диклофенак, раствор для внутримышечного введения не подходит для применения у детей в возрасте до 18 лет.

Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или неконтролируемой гипертензией терапия препаратом Диклофенак, как правило, не рекомендуется. При необходимости препарат назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями

или со значительными факторами риска их развития только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое препаратом Диклофенак, продолжается таблетками или суппозиториями диклофенака более 4 недель - только в дозах < 100 мг в сутки (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Диклофенак противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73м²) (см. раздел 4.2). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Диклофенака у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Диклофенак противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Диклофенака у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

Способ применения

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте внутримышечной инъекции (что может привести к мышечной слабости, параличу мышц, гипестезии и медикаментозной эмболии сосудов кожи (синдром Николау)) необходимо соблюдать следующие правила.

Дозу (75 мг в сутки) вводят путем глубокой инъекции в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы с соблюдением правил асептики. В тяжелых случаях (например, колики), суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг, между которыми соблюдают интервал в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы 1 ампулу (75 мг) можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (например, таблетками или суппозиториями) до общей максимальной суточной дозы 150 мг.

При приступах мигрени имеющийся клинический опыт ограничен применением следующим образом: лечение начинают как можно раньше назначением 1 ампулы 75 мг, при необходимости лечение продолжают суппозиториями в тот же день в дозе до 100 мг. Суммарная доза в первый день не должна превышать 175 мг. Нет данных о применении диклофенака более 1 дня при мигрени. Если необходимо продолжить лечение в последующие дни, следует ограничиться применением суппозитория в суточной дозе до 150 мг, разделенной на несколько разовых доз.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу, метабисульфиту натрия или к любым другим компонентам препарата;
- как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Диклофенак противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита (т.е. реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП);
- активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73м²);
- установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания;

- пациенты с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, антикоагуляции, неполного гемостаза, нарушений гемопоза или переробаваскулярных кровотечений;
- лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения);
- III триместр беременности;
- детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При применении всех НПВП желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации могут быть смертельными и могут возникать в любой период времени в течение лечения, как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе предупредительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных нарушений. У больных пожилого возраста эти явления имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих Диклофенак, лечение этим препаратом следует прекратить.

Как и для всех НПВП, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение и особая осторожность при назначении Диклофенака пациентам с симптомами нарушений ЖКТ или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию. Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы НПВП, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если язва осложнялась кровотечением или перфорацией либо имела место у пациентов пожилого возраста.

Для уменьшения риска токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно, осложненной кровотечением и перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения малых доз ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам, которые получают сопутствующую терапию системными кортикостероидами, антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, рекомендуется соблюдать осторожность.

Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ЖКТ). Предосторожность также требуется для пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, которые могут повысить риск возникновения язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Во время терапии препаратом Диклофенак необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение и соблюдать осторожность у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может обостриться.

Прием НПВП, включая диклофенак, может быть связан с повышенным риском несостоятельности анастомоза в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Клинические исследования и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о наличии повышенного риска развития артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), которые могут быть ассоциированы с применением

диклофенака, в частности при применении в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать диклофенак следует только после тщательного рассмотрения такой возможности. Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при длительном применении или в высокой дозе препарата пациентам следует назначать диклофенак в минимальной эффективной дозе и принимать его максимально короткое время, необходимое для уменьшения выраженности симптомов. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответа на проводимое лечение. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-І) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое препаратом Диклофенак, продолжать таблетками или суппозиториями более 4 недель - только в дозах < 100 мг в сутки.

Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые, могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу в подобных случаях.

Нарушения со стороны крови

При длительном применении препарата Диклофенак рекомендуется, как и при длительном приеме других НПВП, контролировать анализ крови. Диклофенак, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

Нарушения со стороны дыхательной системы (астма в анамнезе)

У пациентов с астмой, аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких (особенно если они связаны с ринитоподобными аллергическими симптомами), реакции на НПВП, такие как провокация астмы, отек Квинке или крапивница, встречается более часто. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Нарушения со стороны печени

Тщательное наблюдение необходимо при назначении препарата Диклофенак пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться.

Во время приема препарата, так же, как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии диклофенаком (например, в виде таблеток) в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевание печени, а также в том случае, если возникают другие нежелательные реакции (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), Диклофенак следует отменить. Нужно иметь в виду, что гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

Осторожность необходима при назначении препарата Диклофенак пациентам с печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы острой порфирии.

Нарушения со стороны кожи

При приеме диклофенака очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический

эпидермальный некролиз, лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), а также генерализованную буллезную фиксированную лекарственную сыпь (см. раздел 4.8). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Диклофенак следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности. У пациентов, ранее не принимавших диклофенак, в период лечения препаратом, как и во время терапии другими НПВП, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны почек

Терапия НПВП, включая диклофенак, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции сердца или почек, пациентов пожилого возраста, пациентов, получающих диуретические препараты, а также пациентов, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. В таких случаях во время применения препарата Диклофенак в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После отмены препарата функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

Нарушения в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения после внутримышечной инъекции диклофенака, включая некроз в месте введения и медикаментозную эмболию сосудов кожи, известную как синдром Николау (особенно после непреднамеренной подкожной инъекции). При внутримышечном введении Диклофенака следует выбирать подходящую иглу и соблюдать технику проведения инъекции (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

Исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Дополнительная информация

Взаимодействие с НПВП

Необходимо избегать одновременного назначения Диклофенака и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Содержащийся в ампулах метабисульфит натрия может вызывать реакции гиперчувствительности и в редких случаях бронхоспазм.

1 ампула Диклофенака содержит 120 мг бензилового спирта. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. В случае наступления беременности или в период грудного вскармливания, а также пациентам с заболеваниями печени или почек, необходимо дополнительно проконсультироваться с врачом, потому что бензиловый спирт может накапливаться в организме и вызывать нежелательные реакции (так называемый «метаболический ацидоз»).

1 ампула Диклофенака содержит 600 мг пропиленгликоля. В случае наступления беременности или в период грудного вскармливания применение препарата Диклофенак должно быть согласовано с лечащим врачом. Врач может назначить дополнительный контроль на время применения Диклофенака.

Маскировка симптомов сопутствующих инфекционных заболеваний

Диклофенак, как и другие НПВП, благодаря своим фармако-динамическим свойствам может маскировать симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Далее описаны общие виды взаимодействия, которые наблюдались при применении препарата Диклофенак и/или других лекарственных форм диклофенака.

Индукторы CYP2C9: рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, с рифампицином), которые могут привести к значительному снижению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Ингибиторы CYP2C9: рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с мощными ингибиторами CYP2C9 (такими как вориконазол). Это может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Влияние Диклофенака на другие лекарственные препараты:

Литий: при условиях одновременного применения диклофенак может повышать концентрацию лития в плазме крови. Рекомендуется контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Дигоксин: при условиях одновременного применения, диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать уровень дигоксина в сыворотке.

Диуретики и антигипертензивные препараты: как и у других НПВП, сопутствующее применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного действия. Таким образом, подобную комбинацию применяют с осторожностью, а пациенты, особенно лица пожилого возраста, должны находиться под регулярным наблюдением и осуществлять контроль артериального давления. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, и следует уделять внимание мониторингу функции почек в начале комбинированной терапии и регулярно после этого, особенно с диуретиками и ингибиторами АПФ из-за увеличения риска нефротоксичности.

Циклоспорин и такролимус: диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса вследствие его влияния на простагландины почек. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем у пациентов, не принимающих циклоспорин или такролимус.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию: одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (данный показатель следует часто контролировать).

Хинолоновые антибиотики: имеются отдельные сообщения о судорогах, которые могут быть результатом одновременного применения хинолонов и НПВП.

Другие НПВП и кортикостероиды: одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты: необходимо соблюдать осторожность, поскольку одновременное применение данных лекарственных препаратов с диклофенаком может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, имеются сообщения об увеличении риска кровотечения у пациентов, применяющих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, и СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечных кровотечений.

Противодиабетические препараты: клинические исследования показали, что диклофенак может применяться вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако, известны отдельные случаи развития как гипогликемии, так и гипергликемии, при которых требуется коррекция дозы антидиабетических средств во время лечения диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровней глюкозы в крови, что является предупредительной мерой во время сопутствующей терапии. Имеются также отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном приеме диклофенака и метформина, особенно у пациентов с уже существующими почечными нарушениями.

Метотрексат: рекомендуется соблюдать осторожность при введении НПВП менее, чем за 24 часа до или после лечения метотрексатом, поскольку могут возрастать концентрации метотрексата в крови и повышаться его токсичность.

Фенитоин: при одновременном применении фенитоина с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови по причине возможного увеличения экспозиции фенитоина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат противопоказан в III триместре беременности (см. раздел 4.3).

Беременность

Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или развития сердечных пороков и гастрошизиса у плода после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности.

Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности терапии. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению потерь до и после имплантации и смертности эмбриона и плода. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в фазу органогенеза, сообщалось об увеличении частоты возникновения различных пороков развития, включая пороки развития сердечно-сосудистой системы (см. раздел 5.3).

Применение диклофенака с 20-й недели и в более поздние сроки беременности вызывает развитие нарушений функции почек у плода, что может привести к уменьшению количества околоплодных вод (олигогидрамниону). Данные неблагоприятные исходы могут наблюдаться вскоре после начала применения препарата и обычно являются обратимыми после прекращения терапии.

Назначение диклофенака в первом и втором триместре беременности возможно только тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. При назначении диклофенака женщинам, планирующим беременность, либо в первый и второй триместр беременности, следует применять минимальные эффективные дозы в минимально возможный период времени. Начиная с 20-й недели беременности, после применения диклофенака в течение нескольких дней, следует проводить антенатальный мониторинг олигогидрамниона. При обнаружении маловодия, следует прекратить прием диклофенака.

На фоне применения ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода возможны следующие отклонения:

- сердечно-легочная токсичность (например, преждевременное закрытие артериального протока плода и гипертензия в системе легочной артерии);
- дисфункция почек, которая может прогрессировать и перейти в почечную недостаточность;

у матери и новорожденного:

- возможно увеличение времени кровотечения - эффект ингибирования агрегации тромбоцитов, возможный даже при применении препарата в очень низких дозах;
- подавление сократительной активности матки, приводящее к запоздалым или затяжным родам.

Препарат противопоказан в III триместре беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Как и другие НПВП, диклофенак попадает в материнское молоко в небольшом количестве. Диклофенак не следует применять в период грудного вскармливания, чтобы предупредить нежелательные реакции у ребенка.

Женщины с репродуктивным потенциалом

Нет данных, позволяющих давать какие-либо рекомендации женщинам детородного возраста.

Фертильность

Как и другие НПВП, Диклофенак может повлиять на фертильность женщины, его не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. Следует рассмотреть вопрос об отмене диклофенака у женщин, у которых возникают трудности с наступлением беременности или которые проходят обследование на предмет бесплодия.

На основании соответствующих данных нельзя исключить нарушение фертильности самцов у животных (см. раздел 5.3). Актуальность этих результатов для человека неизвестна.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты, у которых во время лечения препаратом Диклофенак наблюдаются нарушения зрения, головокружение, вертиго, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, должны воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции на препарат описаны в следующем порядке по частоте, первые наиболее частые, с применением такой градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Следующие нежелательные эффекты включают явления, связанные с введением препарата Диклофенак и/или других лекарственных форм диклофенака при условии краткосрочного и длительного применения.

Инфекции и инвазии: очень редко - абсцесс в месте инъекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность, анафилактическая и псевдоанафилактическая реакции (включая артериальную гипотензию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические нарушения: очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические расстройства.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; редко - сонливость; очень редко - парестезия, нарушение памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, нарушение ощущения вкуса, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко - расстройство зрения, затуманенность зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто - вертиго; очень редко - звон в ушах, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто* - инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди; частота неизвестна - синдром Коуниса.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко - артериальная гипертензия, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко - астма (включая диспноэ); очень редко - пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита; редко - гастрит, гастроэстезинальные кровотечения, рвота с примесями крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением, стенозом ЖКТ или перфорацией, которая может приводить к перитониту); очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита, или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, эзофагеальные нарушения, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - увеличение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушения функции печени; очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - высыпания; редко - крапивница; очень редко - буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алоpecia, реакция фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд; частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), фиксированная лекарственная сыпь, генерализованная буллезная фиксированная лекарственная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - задержка жидкости, отеки; очень редко - острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - реакция в месте инъекции, боль, уплотнение; редко - отек, некроз в месте инъекции.

* Частота отражает данные длительной терапии с применением высокой дозы (150 мг в сутки).

Нежелательные реакции из пострегистрационного опыта применения (частота неизвестна)
 Следующие нежелательные реакции были получены в ходе пострегистрационного применения Диклофенака. Так как сообщения об этой реакции спонтанны, а точное количество пациентов в выборке не установлено, невозможно достоверно оценить частоту их возникновения, и поэтому, частота их возникновения классифицируется как «неизвестно».

Таблица 1

Нежелательные реакции, полученные в ходе пострегистрационного применения (частота неизвестна)

Реакции в месте введения	Медикаментозная эмболия сосудов кожи (синдром Николау)
--------------------------	--

Описание отдельных нежелательных реакций

Артериотромботические явления

Клинические исследования и данные эпидемиологических исследований указывают на то, что применение диклофенака повышает риск возникновения тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта), особенно при длительном применении или в высоких дозах (150 мг в сутки).

Зрительные нарушения

Нарушение зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные реакции для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможным механизмом возникновения является ингибирование синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушают регуляцию кровотока сетчатки, вызывая возможные зрительные нарушения. Если такие нарушения возникают во время лечения диклофенаком, для исключения других возможных причин их возникновения следует провести офтальмологическое обследование.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых 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.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенаком отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы как рвота, гастроинтестинальное кровотечение, диарея, головокружение, звон в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечебные мероприятия при передозировке

Лечение острого отравления НПВП состоит, в первую очередь, в поддерживающих мерах и симптоматическом лечении. Поддерживающие меры и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, гастроинтестинальные нарушения и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведения НПВП вследствие их высокого связывания с протеинами плазмы крови и интенсивным метаболизмом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M01AB05.

Диклофенак - нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами.

Механизм действия

Угнетение биосинтеза простагландинов, продемонстрированное в экспериментах, считается основным механизмом действия Диклофенака. Простагландины играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки. In vitro диклофенак в концентрациях, эквивалентных тем, что достигаются при лечении пациентов, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Клиническая эффективность и безопасность

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и обезболивающее свойства Диклофенака обуславливают клинический ответ, который характеризуется существенным снижением признаков и симптомов заболевания: боли в состоянии покоя и во время движения, утренней ригидности и отеков суставов, а также заметно улучшение функций суставов.

Диклофенак оказывает выраженный обезболивающий эффект при умеренных и тяжелых болях неревматического происхождения, обезболивающее действие начинает проявляться через 15-30 минут после применения.

Препарат продемонстрировал также существенное влияние при приступах мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях при наличии воспаления Диклофенак быстро облегчает спонтанные боли и боли во время движения и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если препарат применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли, Диклофенак существенно уменьшает потребность в них. Диклофенак особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, болевого синдрома вследствие воспаления неревматического происхождения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, составляющие приблизительно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигаются примерно через 20 минут. В случае внутривенной инфузии 75 мг диклофенака в течение 2 часов, средние максимальные концентрации в плазме составляют приблизительно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Более короткое время инфузии ведет к более высоким максимальным концентрациям в плазме, тогда как более длительные инфузии определяют концентрации плато, пропорциональные скорости инфузии через 3-4 часа. После внутримышечной инъекции или приема кишечнорастворимых таблеток, или применения суппозиторий концентрации в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней.

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения приблизительно вдвое больше, чем после перорального или ректального введения, так как приблизительно половина активной субстанции метаболизируется при первом прохождении через печень (эффект "первого прохождения") в случае, когда препарат вводится перорально или ректально.

Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения препарата. При условии соблюдения рекомендуемых интервалов дозирования накопления препарата не происходит.

Распределение

99,7 % диклофенака связывается с протеинами сыворотки крови, главным образом с альбумином (99,4 %). Кажущийся объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 часа после времени достижения пикового значения в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через два часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается более высокой на протяжении 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке одной женщины, кормящей грудью. Количество, потребленное младенцем вместе с грудным молоком, эквивалентно дозе 0,03 мг/кг/день.

Биотрансформация

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но главным образом путем одно- 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'-метокси-диклофенак), большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуроновой кислоты. Два из этих фенольных метаболитов являются биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем у диклофенака.

Элиминация

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение $\pm$ SD). Конечный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Четыре метаболита, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы 1-3 часа. Один метаболит, 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак имеет намного, больший период полувыведения из плазмы крови. Однако этот метаболит практически неактивен.

Около 60 % введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронового конъюгата неизменной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуроновые конъюгаты. Менее 1 % выводится в неизменном виде. Оставшаяся часть дозы элиминируется в виде метаболитов через желчь с фекалиями.

Линейность/нелинейность

Концентрации диклофенака в плазме находятся в линейной зависимости от дозы.

Особые группы пациентов

Никакой разницы относительно возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось. Однако у некоторых пожилых пациентов 15-минутная внутривенная инфузия приводила к росту концентрации в плазме на 50 % по сравнению с молодыми здоровыми пациентами.

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления активного вещества. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин уровни гидроксиметаболитов в плазме крови в стационарном состоянии приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Однако в итоге метаболиты выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени параметры кинетики и метаболизма диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности с острыми и многократными дозами, а также исследований генотоксичности, мутагенности и канцерогенности диклофенака не выявили каких-либо доказательств особой опасности для человека в предполагаемых терапевтических дозах.

Повышенная частота лимфом (тимус) у мышей и подкожных фибром, фиброаденом (молочная железа) или С-клеточных аденом (щитовидная железа) у крыс находилась в пределах исторического контрольного диапазона лаборатории для используемой линии животных и считается произошло случайно.

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождались нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на обезьянах. Предположительно, это вторичные реакции на язвы желудочно-кишечного тракта. В двухлетнем исследовании у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических окклюзий сосудов в сердце.

Репродуктивная токсичность

Дополнительные исследования показывают, что при повторных пероральных дозах у крыс (> 1 мг/кг массы тела) диклофенак вызывает эффекты, влияющие на фертильность (более низкий уровень тестостерона и снижение веса придатка яичка и яичек в связи с гистопатологическими изменениями). Подобные эффекты также наблюдались в поколении F1 после доз $\geq 1,25$ мг/кг в исследовании с участием двух поколений. У собак ежедневные подкожные дозы диклофенака натрия в дозе 2 мг/кг приводили к увеличению количества сперматид.

Дальнейшие исследования описывают снижение частоты спариваний у самок крыс после повторной дозы диклофенака $> 0,5$ мг/кг. По этой причине нельзя исключать влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность.

Диклофенак проникает через плацентарный барьер у грызунов. Введение НПВП (включая диклофенак) подавляло овуляцию у кроликов, имплантацию и плацентацию у крыс и приводило к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. Токсичные для матери дозы диклофенака были связаны с дистоцией, продлением беременности, снижением выживаемости плода и задержкой внутриутробного, развития у крыс. Незначительные эффекты диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также закрытие артериального протока в утробе матери являются фармакологическими эффектами этого класса ингибиторов простагландинсинтазы (см. раздел 4.3 и раздел 4.6).

В исследовании на мышах тератогенность (волчья пасть) наблюдалась при дозе токсичности для материнского организма 4 мг/кг. У крыс и кроликов дозы до уровня материнской токсичности не вызывали тератогенных эффектов. Задержка окостенения и снижение веса плода в исследовании на кроликах были единственными изменениями, наблюдаемыми в этих исследованиях.

При дозах, токсичных для матери, перинатальное и постнатальное развитие потомства было нарушено (фертильность, см. выше, а также масса тела при рождении и задержка послеродового роста).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль,
 маннит (маннитол) E421,
 бензиловый спирт,
 натрия метабисульфит E223,
 натрия гидроксид (для корректировки pH),
 вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Как правило, препарат Диклофенак нельзя смешивать с другими растворами для инъекций.

Растворы для инфузий натрия хлорида 0,9 % или глюкозы 5 % без натрия гидрокарбоната в качестве дополнительного средства предполагают риск пересыщения, что может

привести к образованию кристаллов или осадка. Другие растворы для инфузий, помимо рекомендованных, не должны использоваться.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

После вскрытия лекарственный препарат хранить в плотно закрытой упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

3 мл в ампулах из стекла.

5 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем (№ 5).

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем помещают в коробку из картона с гофрированным вкладышем (№ 10).

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем помещают в пачку из картона с одним или двумя картонными вкладышами (№ 10).

В случае использования ампул с кольцом излома или с насечкой и точкой излома вложение ножа или скарификатора для вскрытия ампул не предусматривается.

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

Препарат Диклофенак предназначен только для одноразового использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс +375 (177) 73-56-12, 74-42-80.

Эл. почта: market@borimed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Все претензии потребителей направлять держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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