

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диклофенак-натрий, 25 мг/мл, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия.

1 мл раствора содержит 25 мг диклофенака натрия.

Каждая ампула объемом 3 мл содержит 75 мг диклофенака натрия.

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

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный слегка желтоватый раствор со слабым запахом спирта бензинового.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат в лекарственной форме раствор для внутримышечного введения показан к применению при острых болях, включая почечную колику, обострениях остео- и ревматоидного артрита, острых болях в спине, остром приступе подагры, острых болях при травмах и переломах, послеоперационных болях (см. разделы 4.3 и 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Дозу следует подбирать индивидуально. Нежелательные реакции можно уменьшить, применяя минимальную эффективную дозу в течение наиболее короткого периода времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.4).

Диклофенак-натрий, раствор для внутримышечного введения, предназначен только для краткосрочного лечения и его не следует применять более двух дней; в случае необходимости лечение можно продолжить таблетками и суппозиториями.

Каждая ампула предназначена только для разового применения. Раствор должен быть использован сразу же после вскрытия ампулы. Неиспользованные остатки должны быть утилизированы.

Режим дозирования

Взрослые

Доза обычно составляет одну ампулу 75 мг в сутки. В тяжелых случаях (например, при коликах) суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг с интервалом в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы одну ампулу 75 мг можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (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 дозе до 75 мг в тот же день. Суммарная доза в первый день не должна превышать 150 мг.

Нет данных о применении диклофенака натрия при мигрени более одного дня. Если необходимо продолжить лечение в последующие дни, следует ограничиться применением суппозитория в суточной дозе до 150 мг, разделенной на несколько разовых доз.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста корректировка начальной дозы обычно не требуется. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) противопоказано (см. раздел 4.3). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени противопоказано (см. раздел 4.3). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

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

Применение препарата Диклофенак-натрий у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA I) или неконтролируемой гипертензией, как правило, не рекомендуется (см. раздел 4.3). При необходимости у пациентов с наличием значительных факторов риска развития сердечно-сосудистых явлений (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) препарат следует применять только после тщательной оценки (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Применение препарата Диклофенак-натрий, 25 мг/мл, раствор для внутримышечного введения, у детей противопоказано.

Способ применения

Решение о назначении препарата Диклофенак-натрий должно быть принято врачом.

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

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

Ампулу препарата следует использовать только один раз. Раствор следует вводить немедленно после вскрытия ампулы. После однократного применения неиспользованные остатки раствора диклофенака 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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, метабисульфиту натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), диклофенак натрий противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух;
- активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью) (цирроз печени и асцит);
- почечная недостаточность ($СКФ < 15$ мл/мин/1,73м²);
- установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания;
- у пациентов с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, антикоагуляции, неполного гемостаза, нарушений гемопоэза или цереброваскулярных кровотечений;
- лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения);
- беременность в сроке 20 недель и более;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

При применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, желудочно-кишечные язвы, кровотечения или перфорации могут возникнуть в любой период времени в течение лечения, как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе предупредительных симптомов. Нежелательные реакции можно уменьшить, применяя как можно более низкую эффективную дозу в течение наиболее короткого периода времени.

Для некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 в плацебо-контролируемых исследованиях было показано повышение риска тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Пока неизвестно, коррелирует ли этот риск напрямую с селективностью ЦОГ-1/ЦОГ-2 отдельных НПВП. Поскольку в настоящее время отсутствуют сопоставимые данные клинических исследований по длительной терапии диклофенаком в максимальных дозах, нельзя исключить аналогичный повышенный риск.

Пациенты с диагностированной ишемической болезни сердца, цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями периферических артерий или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) должны применять диклофенак только после тщательной оценки соотношения пользы и риска в минимально эффективной дозе в течение как можно более короткого периода времени.

У некоторых пациентов, при применении НПВП, включая диклофенак, наблюдались задержка жидкости, отеки и/или артериальная гипертензия, следовательно, диклофенак

следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции сердца или почек, получающих диуретики или ингибиторов АПФ, а также у пациентов с повышенным риском гиповолемии.

У пациентов пожилого возраста подобные осложнения могут иметь серьезные последствия. При развитии у пациентов, получающих препарат Диклофенак-натрий, кровотечений или изъязвлений ЖКТ препарат следует отменить.

Кожные реакции

При применении НПВП, включая диклофенак, очень редко сообщалось о тяжелых, иногда с летальным исходом, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.8). Наибольшие высокий риск и частота развития тяжелых кожных реакций отмечались в начале лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, получающих препарат, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности препарат следует отменить.

Аллергические реакции

Как и другие НПВП, диклофенак может в редких случаях вызывать аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе у пациентов, ранее не принимавших диклофенак.

Были получены сообщения о случаях развития синдрома Коуниса у пациентов, получавших диклофенак. Синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром) — это группа сердечно-сосудистых симптомов, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции, связанных со спазмом коронарных артерий, которая может привести к инфаркту миокарда.

Маскирование признаков инфекционного процесса

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

Меры предосторожности

Следует избегать одновременного применения препарата с системными НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ввиду возможности развития аддитивных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака у пациентов пожилого возраста по основным медицинским показаниям. В частности, рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу у ослабленных пожилых людей или у пациентов с низкой массой тела.

Респираторные эффекты (астма в анамнезе)

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно если они связаны с аллергическими ринитоподобными симптомами), реакции на НПВП, такие как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница, встречаются более часто. Поэтому в отношении таких пациентов рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Особую осторожность следует соблюдать при парентеральном применении у пациентов с бронхиальной астмой, поскольку это может привести к обострению симптомов.

Желудочно-кишечные эффекты

Как и для всех НПВП, включая диклофенак, при назначении препарата Диклофенак-натрий необходима особая осторожность и тщательное медицинское наблюдение за пациентами с симптомами нарушений ЖКТ или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию (см. раздел 4.8). 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 снижения риска токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно, осложненной кровотечением или 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 лекарственных препаратов, содержащих малые дозы ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пациентам пожилого возраста, необходимо сообщать врачу обо всех необычных симптомах со стороны брюшной полости (особенно в случае кровотечения). Рекомендуются соблюдать осторожность пациентам, получающим сопутствующие препараты, которые могут увеличить риск изъязвления или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.5).

Применение НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском несостоятельности анастомозов в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата Диклофенак-натрий после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется соблюдать осторожность и тщательное медицинское наблюдение.

Гепатобилиарные эффекты

При назначении диклофенака пациентам с нарушениями функции печени необходимо тщательное медицинское наблюдение, поскольку их состояние может ухудшиться (см. раздел 4.8).

Во время применения препарата также, как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Данная реакция очень часто наблюдалась при применении диклофенака в клинических исследованиях (примерно у 15% пациентов), но редко сопровождалась клиническими симптомами. В большинстве случаев рост находился в пограничном диапазоне. Часто (2,5%) наблюдалось умеренное повышение (≥ 3 - < 8 х от верхней границы нормы), в то время как значительное повышение (≥ 8 х от верхней границы нормы) оставалось в диапазоне приблизительно 1%. В вышеупомянутых исследованиях клинически выраженное поражение печени наблюдалось в 0,5% случаев с повышением уровня печеночных ферментов. Повышение уровня ферментов обычно было обратимым после отмены препарата.

Следует иметь в виду, что гепатит на фоне применения препарата может развиваться без продромальных явлений.

Осторожность необходима при применении препарата у пациентов с печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы порфирии.

Эффекты со стороны почек

Терапия НПВП, включая Диклофенак-натрий, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особую осторожность рекомендуется соблюдать у пациентов с нарушениями функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентов пожилого возраста, пациентов, получающих одновременно диуретические препараты или препараты, которые могут существенно повлиять на функцию почек, а также пациентов, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств (см. раздел 4.3). В таких случаях во время применения препарата Диклофенак-натрий в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

Сердечно-сосудистые эффекты

Терапия НПВП, в том числе диклофенаком, особенно при длительном применении и в высоких дозах, может быть ассоциирована с небольшим возрастанием риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт).

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, сердечная недостаточность, диагностированная ишемическая болезнь сердца, заболеваниями периферических артерий) или неконтролируемой артериальной гипертензией применение препарата не рекомендуется.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, неконтролируемой артериальной гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) диклофенак следует применять только после тщательной оценки. При длительной терапии (более 4 недель) суточная доза диклофенака у таких пациентов не должна превышать 100 мг.

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 оценку эффективности лечения и потребности пациента в симптоматической терапии, особенно в тех случаях, когда ее продолжительность составляет более 4 недель. Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боли в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении первых симптомов.

Реакция 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).

Гематологические эффекты

При длительном применении диклофенака рекомендуется, как и при длительном применении других НПВП, контролировать анализ крови.

Диклофенак, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

Вспомогательные вещества

1 ампула препарата Диклофенак-натрий содержит 120 мг бензилового спирта. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Препарат в большом объеме следует использовать с осторожностью и только в случае необходимости, особенно у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью из-за риска кумуляции и токсичности (метаболический ацидоз).

Препарат Диклофенак-натрий содержит натрия метабисульфит, который может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Препарат Диклофенак-натрий содержит пропиленгликоль, который может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной ампуле (3 мл), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались при применении диклофенака в виде раствора для инъекций и/или других лекарственных форм диклофенака.

Выявленные взаимодействия

Индукторы изофермента CYP2C9

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

Ингибиторы изофермента CYP2C9

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

Влияние препарата Диклофенак-натрий на другие лекарственные препараты

Литий

При условиях одновременного применения диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней лития в плазме.

Дигоксин

При условиях одновременного применения диклофенак может повысить концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней дигоксина в сыворотке.

Диуретики и антигипертензивные препараты

При одновременном применении с диуретиками и антигипертензивными 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 антигипертензивных препаратов следует регулярно измерять артериальное давление. 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 (см. раздел 4.4).

Циклоспорин и такролимус

Диклофенак, как и другие НПВП, может усиливать нефротоксическое действие циклоспорина и такролимуса в связи с его воздействием на почечные простагландины. 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 плазме крови (данный показатель следует регулярно контролировать) (см. раздел 4.4).

Антибактериальные препараты - производные хинолона

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

Предполагаемые взаимодействия

НПВП и глюкокортикостероиды

Одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может увеличить риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты и антиагреганты

Необходимо соблюдать осторожность, поскольку одновременное применение данных лекарственных препаратов с диклофенаком может повысить риск кровотечения (см. раздел 4.4). Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на действие антикоагулянтов, имеются отдельные сообщения об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих данную комбинацию препаратов. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Одновременное применение диклофенака с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.4).

Гипогликемические препараты

В клинических исследованиях установлено, что возможно одновременное применение диклофенака и гипогликемических препаратов без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи развития как гипогликемии, так и гипергликемии, при которых требуется коррекция дозы гипогликемических препаратов на фоне применения диклофенака. По этой причине рекомендован мониторинг уровня глюкозы в крови в качестве меры предосторожности во время сопутствующей терапии.

Получены отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном применении диклофенака с метформином, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Метотрексат

Следует соблюдать осторожность при применении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до или через 24 часа после применения метотрексата, так как в таких случаях может повышаться концентрация 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 воздействия фенитоина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно влиять на беременность

и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, врожденных пороков сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии.

Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к увеличению потери плода в пред- и постимплантационных период развития эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы (см. раздел 5.3).

Назначение диклофенака в первом и втором триместрах 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.

Применение НПВП 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) и, в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденных. Данные нежелательные реакции могут наблюдаться в среднем уже через несколько дней или недель после применения диклофенака, хотя в редких случаях сообщалось о развитии маловодия уже через 48 часов после начала применения НПВП. Во многих случаях, но не во всех, уменьшение амниотической жидкости было обратимым после прекращения лечения. При длительном периоде маловодия могут развиваться осложнения, включая контрактуры конечностей и задержку созревания легких. В пострегистрационный период сообщалось о случаях нарушения функции почек у новорожденных, требующих проведения инвазивных процедур, таких как обменное переливание крови или диализ.

При применении во втором триместре беременности отмечалось сужение артериального протока, которое в большинстве случаев было обратимым после прекращения лечения. При применении НПВП более 48 часов следует рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования околоплодных вод и сердца плода. При развитии маловодия или сужения артериального протока, следует прекратить применение НПВП и продолжить наблюдение в соответствии с установленными клиническими протоколами.

Все ингибиторы синтеза простагландинов, в том числе диклофенак, при применении в течение третьего триместра беременности могут оказывать следующее влияние:

- на плод:
 - сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией, см. раздел 5.3);
 - нарушение функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с развитием олигогидрамниона.
- на мать и новорожденного:
 - возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегационный эффект, который может возникнуть даже при применении в очень низких дозах;
 - угнетение сокращений матки, приводящее к задержке или увеличению длительности родового акта.

В связи с вышеуказанным препарат противопоказан к применению с 20-й недели беременности.

Кормление грудью

Как и другие НПВП, диклофенак в небольших количествах выделяется в грудное молоко. Поэтому диклофенак не следует применять в период грудного вскармливания, чтобы избежать возможных нежелательных реакций у ребенка.

Фертильность

Как и другие НПВП, диклофенак может отрицательно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать препарат женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование на бесплодие, следует рассматривать целесообразность отмены препарата Диклофенак-натрий.

У животных, на основании соответствующих данных, нарушение мужской фертильности не может быть исключено (см. раздел 5.3). Актуальность этих результатов для человека не определена.

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

Пациенты, у которых во время лечения препаратом наблюдаются нарушения зрения, головокружение, сонливость или другие нарушения центральной нервной системы, должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Следующие нежелательные реакции включают реакции, связанные с применением диклофенака натрия для внутримышечного введения 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 анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотензию и шок);

очень редко – ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические нарушения:

очень редко – дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотическое расстройство.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

редко – сонливость;

очень редко – парестезия, нарушение памяти, судороги, беспокойство, тремор, асептический менингит, дисгевзия, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко – нарушение зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго;

очень редко – шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто* – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди;
частота неизвестна – синдром Куониса.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипертензия;
очень редко – 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, боль в животе, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита;

редко – гастрит, желудочно-кишечные кровотечения, кровавая рвота, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с или без кровотечения, стеноза или перфорации, с возможным развитием перитонита);

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 – повышение уровня трансаминаз;
редко – гепатит, желтуха, нарушение функции печени;
очень редко – молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – сыпь;
редко – крапивница;
очень редко – буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алопеция, фоточувствительность, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд;

частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – задержка жидкости, отеки;
очень редко – острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции;
редко – отек, некроз в месте инъекции.

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

Нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационном периоде

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) (см. раздел 4.4).

Следующие нежелательные реакции были получены в ходе пострегистрационного применения диклофенака натрия. 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».

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частота неизвестна – медикаментозная эмболия кожи (синдром Николау).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушение зрения, такие как ухудшение зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные реакции для класса НПВП, которые обычно 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.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы: типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенаком отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы, как рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, шум в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение: лечение острого отравления НПВП состоит, в первую очередь, в поддерживающих мерах и симптоматическом лечении. При таких осложнениях как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны ЖКТ и угнетение дыхания, следует применять поддерживающие меры и симптоматическое лечение.

Специальные меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия являются неэффективными из-за высокого уровня связывания НПВП с белками плазмы.

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 содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, оказывающее выраженное противоревматическое, 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.

Клиническая эффективность

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 натрий быстро купирует боль (как в покое, так и при движении), уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

Диклофенак натрия оказывает выраженный анальгетический эффект при умеренной и сильной боли неревматического происхождения. Облегчение боли наступает через 15–30 минут.

Кроме того, препарат облегчает приступы мигрени.

Раствор для внутримышечного введения особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, а также болевого синдрома вследствие воспаления неревматического характера.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака максимальная концентрация в плазме, составляющая в среднем 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/мл), достигается примерно через 20 минут. После внутримышечной инъекции, приема кишечнорастворимых таблеток или применения суппозиторий концентрации в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней.

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного 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 лекарственный препарат вводится перорально или ректально.

При последующих введениях препарата фармакокинетические показатели не изменяются.

При условии соблюдения рекомендуемых интервалов между введениями препарата кумуляции не отмечается.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови – 99,7 %, преимущественно с альбуминами (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, и ее значения остаются более высокими на протяжении периода времени в течение 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

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но главным образом путем однократного и множественного 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 являются биологически активными, но в гораздо меньшей степени, чем диклофенак.

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 из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак, имеет более длительный период полувыведения, однако этот метаболит полностью неактивен.

Около 60 % введенной дозы выводится через почки в виде метаболитов, менее 1% — в неизменном виде. Оставшаяся часть дозы препарата выводится в виде метаболитов через желчь с фекалиями.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления действующего 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.

Пациенты пожилого возраста

Существенных различий относительно возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции лекарственного препарата не наблюдалось.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, а также исследований генотоксичности, мутагенности и канцерогенности, 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 считалась случайностью.

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождалась нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на

обезьянах. Предполагается, что это вторичные реакции по отношению к язвам, наблюдаемым в желудочно-кишечном тракте. В ходе двухлетнего исследования у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических сосудистых окклюзий 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 массы придатка яичка и яичек в связи с гистопатологическими изменениями). Аналогичные эффекты также наблюдались в поколении F1 после доз $\geq 1,25$ мг/кг в исследовании с участием 2 поколений. У собак ежедневное подкожное введение диклофенака натрия в дозе 2 мг/кг приводило к увеличению количества сперматид. Дальнейшие исследования описывают снижение частоты спариваний у самок крыс после повторного введения диклофенака в дозе $\geq 0,5$ 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, а также приводило к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. У крыс токсичные для матери дозы диклофенака были связаны с дистоцией, продлением беременности, снижением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития. Минимальное воздействие диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также на закрытие артериального протока внутриутробно являются фармакологическими эффектами этого класса ингибиторов синтеза простагландинов (см. разделы 4.3 и 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 материнской токсичности. Единственными изменениями, наблюдаемыми в ходе этих исследований, были задержка окостенения и снижение веса плода в исследовании на кроликах.

При дозах, токсичных для матери, наблюдалось нарушение перинатального и постнатального развития потомства (фертильность, см. выше, а также масса тела при рождении и задержка постнатального роста).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль

Маннит

Спирт бензиловый

Натрия метабисульфит

Натрия гидроксида 1 М раствор

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Как правило, раствор для внутримышечного введения диклофенака не следует смешивать с другими растворами для инъекций.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в ампулы. На ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся или текст наносят непосредственно на ампулу. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем и скарификатором ампульным помещают в пачку из картона. При использовании ампул с кольцом излома допускается упаковка ампул без скарификатора ампульного.

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.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16 октября 1998 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Диклофенак-натрий доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://rceth.by>.