

## **Состав**

*действующее вещество:* diclofenac;

3 мл раствора содержат 75 мг диклофенака натрия (25 мг / мл);

*вспомогательные вещества:* натрия метабисульфит (Е 223), манит (Е 421), спирт бензиловый, натрия гидроксид, пропиленгликоль, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный раствор, свободный от видимых частиц.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Код АТХ М01А В05.

## **Фармакодинамика**

Нестероидный препарат с выраженными обезболивающими / противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором простагландинсинтетазы (ЦОГ). Простагландины играют ведущую роль в возникновении воспаления, боли и жара. Диклофенак натрия *in vitro* в концентрациях, эквивалентных тем, которые были достигнуты в человека, не угнетает биосинтез протеогликанов в хрящевой ткани. Если препарат применяют одновременно с опиоидами для снятия послеоперационной боли, существенно уменьшается потребность в опиоидах.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После введения 75 мг диклофенака путем инъекции абсорбция начинается немедленно, а средняя максимальная концентрация в плазме крови, что составляет примерно  $2,558 \pm 0,968$  мкг / мл (2,5 мкг / мл  $\equiv$  8 мкмоль / л), достигается примерно через 20 минут. Объем абсорбции линейно пропорционален величине дозы.

В случае, если 75 мг диклофенака вводить путем инфузии в течение 2 часов, средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно  $1,875 \pm 0,436$  мкг / мл ( $1,9$  мкг / мл  $\equiv 5,9$  мкмоль / л). Более короткое время инфузии приводит к высшей максимальной концентрации в плазме, тогда как длительные инфузии приводят к плато концентрации, пропорциональной к показателю инфузии после 3-4 часов. В отличие от соответствующих результатов перорального применения, в случае применения препарата в виде суппозиторий или внутримышечного введения концентрация в плазме крови быстро снижается сразу после достижения максимальных уровней.

### *Биодоступность*

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после приема или ректального введения, так как этот путь позволяет избежать метаболизма первого прохождения через печень.

### *Распределение*

99,7% диклофенака связывается с белками, главным образом с альбумином (99,4%).

Диклофенак попадает в синовиальной жидкости, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 часа после достижения пикового значения в плазме крови. Ожидаемый период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается выше в течение периода до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг / мл) в грудном молоке у одной женщины, которая кормила грудью. Предполагаемое количество препарата, проникает в организм младенца с грудным молоком, эквивалентная 0,03 мг / кг / сут.

### *Метаболизм*

Метаболизм диклофенака происходит частично путем глюкуронизации интактной молекулы, но главным образом - путем однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем для диклофенака.

## *Выведение*

Общий системный клиренс диклофенака в плазме крови составляет  $263 \pm 56$  мл / мин (среднее значение  $\pm$  SD). Терминальный период полувыведения в плазме крови составляет 1-2 часа. Четыре метаболиты, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения - 1-3 часа. Примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой интактной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

## Специальные группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Не наблюдалось никакой разницы в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата в зависимости от возраста пациента, кроме того, что у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная инфузия привела к высшей на 50% концентрации в плазме, чем это наблюдалось у молодых здоровых добровольцев.

### *Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек при соблюдении режима обычного дозирования нельзя не ожидать накопления неизмененного активного вещества, исходя из кинетики препарата после однократного применения. В условиях клиренса креатинина менее 10 мл / мин уровне гидроксиметаболитов в плазме крови приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью.

### *Пациенты с заболеваниями печени*

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени кинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

## **Показания**

Препарат при введении предназначен для лечения:

- воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, несуставный ревматизма;
- острых приступов подагры;

- почечной и билиарной колики;
- боли и отека после травм и операций;
- тяжелых приступов мигрени.

Препарат при введении в виде внутривенных инфузий предназначен для лечения или профилактики послеоперационной боли.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу, натрию метабисульфита или к любым другим компонентам препарата.
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанная с предыдущим лечением нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).
- Активная форма язвенной болезни / кровотечения или рецидивирующее язвенная болезнь / кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизоды установленной язвы или кровотечения).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<15$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>).
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- III триместр беременности.
- Как и другие НПВС, диклофенак противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других НПВС провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита / назальных полипов или симптомов, подобных аллергии.
- Воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит).
- Острая язва желудка или кишечника; гастроинтестинальное кровотечение или перфорация.
- Высокий риск развития послеоперационных кровотечений, свертывания крови, нарушений гемостаза, гемопоэтических нарушений или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение периоперационной боли при коронарном шунтировании (или использования аппарата искусственного кровообращения).
- Ишемическая болезнь сердца у пациентов, имеющих стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда.
- Цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеют эпизоды преходящих ишемических атак.
- Заболевания периферических артерий.

В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям.

*Только для внутривенного применения.*

- Одновременное применение НПВП или антикоагулянта (в том числе низких доз гепарина).
- Наличие в анамнезе геморрагического диатеза, подтвержденная или подозреваемая цереброваскулярная кровотечения в анамнезе.
- Операции, связанные с высоким риском кровотечения.
- Бронхиальная астма в анамнезе.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови  $> 160$  мкмоль / л).
- Гиповолемия или обезвоживания с каким-либо причинам.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались с применением препарата Наклофен, раствора для инъекций и / или других лекарственных форм диклофенака.

*Литий:* при одновременном применении диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Дигоксин:* при одновременном применении диклофенак может повысить концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня дигоксина в сыворотке крови.

*Диуретики и антигипертензивные средства:* как и другие НПВС, одновременное применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного влияния через ингибирование синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Таким образом, подобную комбинацию следует применять с осторожностью, а пациенты, особенно пожилого возраста, должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг функции почек в начале сопутствующей терапии и регулярно после нее, особенно по диуретиков и ингибиторов АПФ вследствие увеличения риска нефротоксичности (см. Раздел «Особенности применения»).

*Препараты, как известно, вызывают гиперкалиемию. Сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с увеличением уровня калия в сыворотке крови, поэтому мониторинг состояния пациентов следует проводить чаще.*

*Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и кортикостероиды. Одновременное введение диклофенака и других системных НПВС или кортикостероидов может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения или язвы. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП.*

*Антикоагулянты и антитромботические средства. Рекомендуется принять меры предосторожности, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно.*

Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, которые одновременно применяют диклофенак и антикоагулянты и, в случае необходимости, коррекция дозы антикоагулянтов. Как и другие НПВС, диклофенак в высоких дозах может временно подавлять агрегацию тромбоцитов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Одновременное назначение системных НПВС и СИОЗС может повысить риск кровотечения в пищеварительном тракте.

*Противодиабетические препараты. Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными гипогликемическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи как с гипогликемическим, так и гипергликемическим влиянием, требующих изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровня глюкозы в крови, что является Меры предосторожности при сопутствующей терапии.*

Также имеются отдельные сообщения о случаях метаболического ацидоза при одновременном применении с диклофенаком, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

*Колестипол и колестирамин. Эти препараты могут вызвать задержку или уменьшения всасывания диклофенака. Таким образом, рекомендуется назначать диклофенак по крайней мере за 1:00 до или через 4-6 ч после применения*

колестипола / колестирамина.

*Метотрексат.* Диклофенак может подавлять клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня метотрексата. Следует соблюдать осторожность при назначении НПВС, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до применения метотрексата, поскольку в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие. Были зарегистрированы случаи серьезной токсичности, когда метотрексат и НПВС, включая диклофенак, применяли с интервалом в пределах 24 часов. Это взаимодействие опосредовано через накопление метотрексата в результате нарушения почечной экскреции в присутствии НПВС.

*Циклоспорин.* Диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина через влияние на простагландины почек. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем пациентам, не применяющим циклоспорин.

*Такролимус.* При применении НПВП с такролимусом возможно повышение риска нефротоксичности, что может быть опосредованно через почечные антипростагландин эффекты НПВС и ингибитора кальциневрина, в связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем пациентам, не применяющим такролимус.

*Антибактериальные хинолоны.* Существуют отдельные данные по судорог, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС. Это может наблюдаться у пациентов как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе эпилепсии или судом. Таким образом, следует проявлять осторожность при рассмотрении применения хинолонов пациентам, которые уже получают НПВС.

*Фенитоин.* При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови в связи с ожидаемым увеличением экспозиции фенитоина.

*Сердечные гликозиды.* Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может усилить сердечную недостаточность, уменьшить СКФ и повысить уровень гликозидов в плазме крови.

*Мифепристон.* НПВС не следует применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить его эффект.

*Мощные ингибиторы CYP2C9.* Осторожность рекомендуется при совместном назначении диклофенака с мощными ингибиторами CYP2C9 (например с вориконазолом), что может привести к значительному увеличению

максимальной концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака вследствие угнетения его метаболизма.

*Пробенецид.* Лекарственные средства, содержащие пробенецид, могут задерживать выведение диклофенака.

*Индукторы CYP2C9.* Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например рифампицин). Это может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

## **Особенности применения**

### Общие

Побочные эффекты можно минимизировать путем применения минимальной эффективной дозы в течение наименьшего возможного срока, необходимого для контроля (облегчение) симптомов (см. Раздел «Способ применения и дозы» и желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые риски ниже).

Следует избегать применения препарата Наклофен с системными НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за отсутствия какой-либо синергической пользы и возможности развития дополнительных побочных эффектов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует соблюдать осторожность при назначении диклофенака пациентам в возрасте от 65 лет. В частности у пациентов пожилого возраста со слабым здоровьем и пациентам с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы.

Применение НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском возникновения желудочно-кишечных анатомических кровотечений. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность при назначении диклофенака после желудочно-кишечных операций.

Влияние НПВП на почки включают задержку жидкости с отеками и / или артериальной гипертензией. Поэтому диклофенак следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции сердца и другими состояниями, которые способствуют задержке жидкости. Также следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих сопутствующие диуретики или ингибиторы АПФ или подвержены повышенному риску развития гиповолемии.

В редких случаях, как и при применении других НПВС, могут наблюдаться аллергические реакции, в том числе анафилактические / анафилактоидные реакции, даже без предварительного воздействия диклофенака. Реакции гиперчувствительности могут также прогрессировать к синдрому Коунис, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникает в сочетании с аллергической реакцией на диклофенак.

Благодаря своим фармакодинамическим свойствам диклофенак, как и другие НПВП, может маскировать признаки и симптомы инфекции.

Необходимо строго соблюдать инструкции по инъекции, чтобы избежать неблагоприятных событий в месте инъекции, которые могут привести к мышечной слабости, паралича мышц, гипестезии и некроза в месте инъекции.

### *Влияние на пищеварительную систему*

При применении НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений (рвота кровью, мелена), образование язвы или перфорации, которые могут быть летальными и наблюдаться в любое время в процессе лечения, с или без предупредительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных явлений в анамнезе. Эти явления обычно имеют более серьезные последствия у пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, применяющих диклофенак, наблюдаются явления желудочно-кишечного кровотечения или образования язвы, применение препарата необходимо прекратить.

Как и при применении всех НПВП, включая диклофенак, необходим тщательный медицинский контроль; особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, или с наличием язвы желудка или кишечника, кровотечения и перфорации в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»). Риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений, образования язв или перфорации увеличивается с повышением доз НПВС, включая диклофенак, а также у пациентов с язвой в анамнезе, в частности осложненной кровотечением или перфорацией.

Пациенты пожилого возраста имеют повышенную частоту нежелательных реакций при применении НПВП, особенно таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Чтобы уменьшить риск токсического воздействия на пищеварительную систему у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения

или перфорации, и у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать и поддерживать низкими эффективными дозами.

Для таких пациентов, а также пациентов, нуждающихся сопутствующего применения лекарственных средств, содержащих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других лекарственных средств, которые, вероятно, повышают риск нежелательного воздействия на пищеварительную систему, следует рассмотреть вопрос о комбинированной терапии с применением защитных лекарственных средств (например ингибиторов протонного насоса или мизопростол).

Пациенты с желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в пищеварительном тракте).

Предостережение также нужны для пациентов, получающих сопутствующие препараты, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например варфарин), антитромботические средства (например АСК) или СИОЗС (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами »).

Тщательное медицинское наблюдение и особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может ухудшиться.

### *Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты*

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и / или застойной сердечной недостаточности умеренной степени тяжести необходим соответствующий мониторинг и консультации, поскольку в связи с приемом НПВС, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг / сут) в течение длительного времени, может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например инфаркта миокарда или инсульта). Следует периодически просматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию, особенно если продолжительность терапии превышает 4 недели.

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки. Поскольку сердечно-сосудистые риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять как можно более короткий период и в самой эффективной дозе. Следует периодически просматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию. С осторожностью применять пациентам в возрасте от 65 лет.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, устойчивой ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и / или цереброваскулярной болезнью назначать диклофенак. Не рекомендуется, в случае необходимости применения возможно только после тщательной оценки риска / пользы и лишь в дозе до 100 мг в сутки. Подобную оценку следует провести перед началом долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курением).

Пациентов следует проинформировать о необходимости контроля появления симптомов серьезных артериальных тромбоэмболических явлений (боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которые могут возникнуть без предупреждения. В случае возникновения такого явления пациенты должны немедленно обратиться к врачу.

#### *Влияние на гематологические показатели*

При длительном применении диклофенака, как и других НПВП, рекомендуется мониторинг полного анализа крови.

Как и другие НПВС, Наклофен может временно подавлять агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за пациентами с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

#### *Влияние на печень*

Необходим тщательный медицинский контроль, если диклофенак следует назначать пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться.

При применении НПВП, включая диклофенак, уровень одного и более печеночных ферментов может повышаться. Во время длительного лечения в качестве меры предосторожности следует назначать регулярное наблюдение из-

за функции печени.

Если нарушения функции печени сохраняются или ухудшаются, если клинические признаки или симптомы могут быть связаны с прогрессирующими заболеваниями печени или если наблюдаются другие проявления (например эозинофилия, сыпь) - применение диклофенака следует прекратить.

Кроме повышения уровня печеночных ферментов, были редкие сообщения о тяжелых реакциях со стороны печени, включая желтуху и фульминантный гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности, которые в отдельных случаях приводили к летальному исходу.

У пациентов, которым применяют диклофенак, течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предостережение необходимы в случае, если диклофенак следует применять пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности провокации приступа.

#### *Влияние на почки*

Благодаря важности простагландинов для поддержки почечного кровотока длительное лечение большими дозами НПВП, включая диклофенак, часто приводит к отекам и артериальной гипертензии.

Поскольку при лечении НПВС, включая диклофенак, сообщали о задержке жидкости и отеки, особое внимание следует уделить пациентам с нарушениями функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентам пожилого возраста, пациентам, получающим сопутствующую терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на функцию почек, и пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости по любым причинам, например до или после серьезного хирургического вмешательства (см. раздел «Побочные реакции»). В таких случаях в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функции почек. Прекращение терапии обычно приводит возвращение к состоянию, которое предшествовало лечению.

#### *Воздействие на кожу*

В связи с приемом НПВС очень редко сообщали о серьезных реакции со стороны кожи (некоторые из них были летальными), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. Раздел «Побочные реакции»). Очевидно, высокий риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии, в большинстве случаев - первого месяца лечения.

Применение диклофенака следует прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражений слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности.

Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани.

У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита.

#### *Астма в анамнезе*

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными ринитов симптомами) чаще, чем в других, возникают реакции на НПВС, похожие на обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков / анальгетическая астма), отек Квинке, крапивница. В связи с этим таким пациентам рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается пациентов с аллергическими реакциями на другие вещества, которые проявляются кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия и другие НПВП могут спровоцировать развитие бронхоспазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе.

#### *Особые предостережения относительно неактивных ингредиентов*

Спирт бензиловый: не применять недоношенным детям и новорожденным. Может вызвать токсические и аллергические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Метабисульфит могут вызвать реакции аллергического типа, включая анафилактические симптомы и бронхоспазм у чувствительных людей, особенно у тех, кто имеет в анамнезе астму и аллергию.

*Натрий*: содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия / дозу, то есть практически свободный от натрия.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

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

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

При отсутствии абсолютной необходимости нельзя применять диклофенак женщинам, планирующим беременность, или в I и II триместре беременности. В I и II триместрах беременности диклофенак можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и только в минимальной эффективной дозе, продолжительность лечения должна быть настолько короткая, насколько это возможно.

Как и другие НПВС, препарат противопоказан в III триместре беременности (возможно подавление сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и / или развития эмбриона / плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидышей и / или риск развития сердечных пороков и гастрошизис после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков был увеличен с менее чем 1% до 1,5%.

Не исключено, что риск увеличивается с дозой и продолжительностью лечения. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационной потери и летальности эмбриона / плода.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

На III триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод следующим образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией)
- нарушение функции почек, может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнион.

Влияние на мать и новорожденного в конце беременности:

- возможные удлинения времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах
- торможение сокращений матки, что приводит к задержке или удлинению родов.

*Итак, Наклофен противопоказан в III триместре беременности.*

*Период кормления грудью*

Как и другие НПВС, диклофенак в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим, диклофенак не следует применять женщинам в период кормления грудью, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца.

*Фертильность*

Как и другие НПВС, диклофенак может негативно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. Для женщин, которые имеют проблемы с зачатием или проходят исследования на бесплодие, следует рассмотреть целесообразность отмены диклофенака. На основании данных исследований у животных невозможно исключить нарушения репродуктивной функции у самцов. Актуальность этих данных для человека не установлена.

## **Способ применения и дозы**

Общей рекомендацией является индивидуальное определение дозы. Побочные реакции можно минимизировать путем применения минимальной эффективной дозы в течение кратчайшего времени, необходимого для контроля симптомов.

### Взрослые

Препарат применяют более 2 дня. В случае необходимости лечение можно продолжить таблетками или суппозиториями диклофенака.

### *Внутримышечная инъекция*

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте инъекции нужно придерживаться следующих правил. Такие повреждения могут приводить к мышечной слабости, паралича мышц и гипостезии и медикаментозной эмболии кожи (синдром Николау).

Доза обычно составляет 75 мг (1 ампула) в сутки, которую вводят путем глубокой инъекции в верхний наружный сектор большой ягодичной мышцы, используя асептическую технику. В тяжелых случаях (например, колики) суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг, между которыми выдерживают интервал в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы 75 мг раствора для инъекций можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата (например, таблетками или суппозиториями) до максимальной суммарной суточной дозы 150 мг диклофенака натрия.

В условиях приступа мигрени клинический опыт ограничен случаями с начальным применением одной ампулы 75 мг, дозу вводят при возможности сразу же после применения суппозитория по 100 мг в тот же день (при необходимости). Общая суточная доза не должна превышать 175 мг в первый день.

Нет доступных данных по применению препарата для лечения приступов мигрени более чем 1 день. Если пациент нуждается в дальнейшей терапии в последующие дни, максимальная суточная доза должна составлять до 150 мг (в виде распределенных доз, введенных в форме суппозитория).

### *Внутривенные инфузии*

Непосредственно перед началом инфузии препарат следует развести в 100-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Оба раствора нужно буферизацию раствором бикарбоната натрия (0,5 мл 8,4% раствора или 1 мл 4,2%). Использовать можно только прозрачные растворы. Если в растворе есть кристаллы или осадок, его применять нельзя.

Раствор для инъекций не следует вводить в виде болюсной инъекции.

Рекомендуемые альтернативные режимы дозирования препарата, раствора для инъекций:

- для лечения умеренной и тяжелой послеоперационной боли 75 мг необходимо вводить непрерывно от 30 минут до 2:00; в случае необходимости лечение можно повторить через несколько часов, но доза не должна превышать 150 мг в сутки
- для профилактики послеоперационной боли через 15 мин - 1:00 после хирургического вмешательства нужно ввести нагрузочную дозу 25-50 мг, после этого необходимо применить непрерывную инфузию примерно 5 мг / час до максимальной суточной дозы 150 мг.

### Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Для пациентов пожилого возраста коррекции начальной дозы обычно не требуется. Однако рекомендуется соблюдать осторожность, исходя из состояния пациентов, особенно это касается ослабленных пациентов пожилого возраста или лиц с низкой массой тела (см. Раздел «Особенности применения»).

Подтверждено сердечно-сосудистое заболевание или серьезные сердечно-сосудистые факторы риска

Применения диклофенака в целом не рекомендуется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний следует лечить диклофенаком только после тщательной оценки и только в дозах до 100 мг в сутки при курсе лечения более 4 недель (см. Раздел «Особенности применения» ).

### *Почечная недостаточность*

Диклофенак противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>; см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции почек не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Диклофенак следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Печеночная недостаточность*

Диклофенак противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Диклофенак следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Препарат в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям и подросткам.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми, як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

## *Лікування*

Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, складається головним чином з підтримувальних заходів та симптоматичного лікування. Підтримувальні заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, внаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивного метаболізму.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции на препарат указанные по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/1000$ ); редко ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/10000$ ) очень редко ( $<1/10000$ ) частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Нижеприведенные побочные реакции включают такие, которые связаны с введением препарата в условиях краткосрочного и длительного применения.

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

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

*Со стороны иммунной системы:* редко - гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотонию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

*Психические расстройства:* очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность и другие психические расстройства.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение редко - сонливость, утомляемость; очень редко - парестезии, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство чувства вкуса, инсульт частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

*Со стороны органов зрения:* очень редко - расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия; частота неизвестна - неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* часто - вертиго; очень редко - звон в ушах, нарушение слуха.

*Со стороны сердца:* нечасто \* - сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда частота неизвестна - синдром Коунис.

Частота отражает данные длительного лечения высокими дозами (150 мг в сутки).

*Со стороны сосудистой системы:* часто - артериальная гипертензия; очень редко - артериальная гипотензия, васкулит.

*Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:* редко - астма (включая диспноэ) очень редко - пневмонит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, уменьшение аппетита редко - гастрит, кишечные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с кровотечением или без, гастроинтестинальным стенозом или перфорацией (иногда с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к перитонита) ; очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, расстройства со стороны пищевода, мембранные стриктуры кишечника, панкреатит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушение функции печени очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь, редко - крапивница очень редко - буллезная сыпь, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, потеря волос, реакция фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

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

*Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата:* часто - реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, затвердевания; редко - отек, некроз в месте инъекции; очень редко - абсцесс в месте инъекции.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко - импотенция.

Данные клинических исследований и фармакоэпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт), связанный с применением диклофенака, в частности в высоких терапевтических дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении (см. Раздел «Особенности применения »).

### *Зрительные нарушения*

Такие зрительные нарушения, как ухудшение зрения, помутнение зрения и диплопия, является эффектами класса НПВП и обычно обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, которые, нарушая регуляцию ретинального кровотока, вызывают развитие визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

Побочные реакции, полученные в постмаркетинговый период (частота неизвестна).

*Реакции в месте введения:* медикаментозная эмболия кожи (синдром Николау).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 3 мл раствора в ампуле; по 5 ампул в ячейчной упаковке в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ДЕМО С.А. Фармасьютикал Индастри.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

21-й километр национального шоссе Афины - Ламия, Крионери Аттика, 14568, Греция.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).