

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Диклофен, раствор для инъекций, 75 мг/3 мл

Упаковка: ампулы 3 мл №5

Производитель: **ГАЛЕНИКА а.д.**
Адрес: **Батайнички друм б.б., Белград, Сербия**
Податель заявки: **ГАЛЕНИКА а.д.**
Адрес: **Батайнички друм б.б., Белград, Сербия**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВА

ДИКЛОФЕН, 75 мг/3 мл, раствор для инъекций
ИНН: диклофенак

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

3 мл раствора для инъекций содержит 75 мг диклофенака натрия.

Вспомогательное вещество с подтвержденным эффектом:
метабисульфит натрия (E223).

Список всех вспомогательных веществ см. Раздел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.
Прозрачный, бесцветный до бледно-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Терапевтические показания

Ампулы для внутримышечного применения:

Острые боли, включая почечные колики, острые обострения остеоартрита и ревматоидного артрита, острая боль в пояснично-крестцовой области, острая подагра, посттравматические боли, послеоперационные боли.

Ампулы для внутривенного применения:

Терапия или профилактика послеоперационных болей в стационарных условиях.

4.2. Дозировка и способ применения

Побочные эффекты сводятся на минимальные при использовании наименьшей эффективной дозы в коротком временном периоде под контролем симптоматики (см. Раздел 4.4).

Взрослые:

Диклофенак, раствор для инъекций (в/в или в/м) не рекомендуется применять более двух суток; при необходимости терапию можно продолжить Диклофенак таблетками или суппозиториями.

Внутримышечное применение:

Важно придерживаться следующих инструкций по применению для избежания повреждения нервов и других тканей в месте инъекции.

Применяется одна ампула (75 мг) в сутки (при сильных болях два раза в сутки) внутримышечно. Инъекции вводятся глубоко в верхнюю, внешнюю часть ягодичной мышцы. Если необходимы две инъекции в сутки, предлагается вторую инъекцию вводить в другую ягодичную мышцу.

В качестве альтернативы, одну ампулу 75 мг можно комбинировать с другими фармацевтическими формами диклофенака (таблетки, суппозитории) до достижения максимальной суточной дозы 150 мг.

Почечные колики:

Одна ампула 75 мг применяется внутримышечно. При необходимости вторая инъекция вводится через 30 минут. Рекомендованная максимальная суточная доза диклофенака 150 мг.

Внутривенная инфузия:

Перед введением внутривенной инфузии Диклофен, раствор для инъекций, растворяют в 100-150 мл раствора NaCl (0,9%) или раствора глюкозы (5%). После чего выполняют буфер обоих растворов раствором NaHCO₃ (0,5 мл 8,4% или 1 мл 4,2%). Необходимо использовать только прозрачные растворы.

Диклофен, раствор для инъекций, не следует назначать в виде внутривенных болюсных инъекций.

Рекомендуются два альтернативных способа введения:

При лечении послеоперационных болей средней и тяжелой степени следует назначать 75 мг путем непрерывной инфузии в течение от 30 минут до 2 часов. При необходимости терапию можно повторить через 4-6 часов без превышения дозы 150 мг в течение 24 часов.

В целях профилактики послеоперационной боли следует вводить инфузию от 25 мг до 50 мг после операции в течение от 15 минут до 1 часа, продолжая непрерывную инфузию в среднем 5 мг в час до максимальной суточной дозы 150 мг.

Особые группы пациентов:

Пожилые пациенты:

Несмотря на то, что фармакокинетика диклофенака клинически незначительно изменена у пожилых пациентов, нестероидные противовоспалительные препараты у этой группы пациентов необходимо применять с осторожностью, ввиду предрасположенности у них к появлению побочных действий. Особенно рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу у ослабленных пожилых пациентов или с низкой массой тела (см. Раздел 4.4) и контролировать их на предмет желудочно-кишечных кровотечений во время терапии НПВП.

Почечная недостаточность:

Диклофенак противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. Раздел 4.3). Никаких конкретных исследований не проводилось у пациентов с нарушениями функции почек, и поэтому у этих пациентов не может быть никаких конкретных рекомендаций по корректировке дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении диклофенака пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (см. Разделы 4.3 и 4.4).

Нарушение функции печени:

Диклофенак противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел 4.3). Специальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось, поэтому невозможно дать конкретные рекомендации по корректировке дозы у этих пациентов. Следует соблюдать осторожность при назначении диклофенака пациентам с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточностью (см. Разделы 4.3 и 4.4).

Дети:

Диклофен, раствор для инъекций, не рекомендуется для применения у детей.

Максимальная рекомендуемая суточная доза диклофенака составляет 150 мг.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к диклофенаку или любому другому компоненту в составе лекарства, которые указаны в разделе 6.1;

- Активная язва желудка или 12-перстной кишки, кровотечение или перфорация;
- Указания на кровотечение или перфорации в ЖКТ в анамнезе, связанные с применением НПВП;
- Активная или рецидивирующая язвенная болезнь / кровотечение в анамнезе заболевания (два или более явных эпизода доказанного изъязвления или кровотечения);
- Последний триместр беременности (см. Раздел 4.6);
- Тяжелые недостаточность печени, почек или сердца (см. Раздел 4.4);
- Как и другие НПВП, диклофенак противопоказан пациентам, у которых после приема ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других НПВП развивается астма, ангионевротический отек, крапивница или острый ринит;
- Диагностированная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий и / или цереброваскулярные заболевания.

Специфические противопоказания при внутривенном введении:

- Одновременное применение НВПС или антикоагулянтов (в том числе и низких доз гепарина);
- Геморрагический диатез, наличие или подозрение на цереброваскулярное кровотечение в анамнезе;
- Хирургические вмешательства связанные с высоким риском геморрагических осложнений;
- Астма в анамнезе;
- Умеренные или тяжелые нарушения почечной функции (креатинин в сыворотке >160 мкмоль/л);
- Гиповолемия или дегидратация, независимо от их причины

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении лекарства

Общие предупреждения

Побочные действия можно свести к минимуму назначением самых низких эффективных доз в течение кратчайшего периода, необходимого для контроля симптомов (см. Раздел 4.2, а также желудочно-кишечный и сердечно-сосудистый риск ниже).

Одновременное применение диклофенака и системных НПВП, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, не рекомендуется из-за возможности усиления побочных действий, так как отсутствуют данные, подтверждающие наличие синергетического эффекта (см. Раздел 4.5).

Основываясь на базовую медицинскую информацию, необходимо с осторожностью применять у пожилых больных. Особенно рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу у ослабленных пожилых пациентов или с низкой массой тела (см. Раздел 4.2).

Применение диклофенака и других НПВП может привести к реакциям повышенной чувствительности, в том числе и к анафилактической / анафилактоидной реакциям, уже в процессе применения первой дозы препарата (см. Раздел 4.8).

Наряду с другими НПВП, и диклофенак за счет своих фармакодинамических характеристик, может замаскировать признаки инфекции.

Диклофен содержит метабисульфит натрия (E223), который в редких случаях может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Диклофен содержит приблизительно 5,61 мг (0,24 ммоль) натрия на дозу, то есть по существу не содержит натрия.

Желудочно-кишечные проявления

При применении НПВП, включая и диклофенак, могут возникнуть желудочно-кишечные кровотечения (кровавая рвота, мелена), изъязвления или перфорации, в некоторых случаях со смертельным исходом. Осложнения могут возникнуть на любом этапе лечения, с или без

предупреждающих симптомов или ранее возникших серьезных желудочно-кишечных побочных действий в анамнезе. У пожилых больных эти явления вызывают более тяжелые последствия. Применение лекарства следует прекратить при выявлении желудочно-кишечных кровотечений или изъязвлений.

Особая осторожность и наблюдение врача требуются при назначении диклофенака пациентам с симптомами желудочно-кишечных нарушений, и пациентам, имеющим в анамнезе указания на изъязвления, кровотечения или перфорации (см. Раздел 4.8). Риск от возникновения желудочно-кишечных кровотечений, изъязвлений или перфораций увеличен при применении более высоких доз НПВП, включая и диклофенак, а также у пациентов, имеющих в анамнезе указания на пептическую язву, особенно сопровождающуюся кровотечением или перфорацией.

У пожилых пациентов возрастает частота возникновения побочных действий на НПВП, особенно кровотечений и перфораций в пищеварительном тракте, которые могут привести к смертельному исходу (см. Раздел 4.2).

Для уменьшения токсического гастроинтестинального эффекта у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если она сопровождалась такими осложнениями, как кровотечение или перфорация, а также у пожилых людей, терапию следует начинать и поддерживать с самой низкой эффективной дозы.

У этих пациентов и у пациентов, нуждающихся в одновременном применении препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту в небольших дозах, или других лекарств, которые повышают риск возникновения побочных действий со стороны ЖКТ, следует рассмотреть комбинированную терапию с защитными препаратами (например, мизопростол или ингибиторы протонной помпы) (см. Раздел 4.5).

Пациенты с желудочно-кишечными осложнениями в анамнезе, особенно лица пожилого возраста, при возникновении любого необычного абдоминального симптома (особенно кровотечения из ЖКТ) должны немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Тщательный контроль требуется пациентам, одновременно принимающим несколько лекарственных препаратов, увеличивающих риск от возникновения изъязвлений и кровотечений, таких как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например, варфарин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или антиагрегационные препараты (например, аспирин) (см. Раздел 4.5).

Особая осторожность и наблюдение врача требуются при применении диклофенака у больных язвенным колитом или болезнью Крона, так как его применение может привести к ухудшению течения основного заболевания (см. Раздел 4.8).

Печеночная функция

Необходимо внимательное наблюдение за пациентами с нарушениями функции печени, так как применение диклофенака может привести к резкому ухудшению их состояния.

Как и в случае с другими НПВП, при применении диклофенака, возможно увеличение одного или нескольких ферментов печени. При длительном приеме диклофенака в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный мониторинг показателей функции печени.

Если повышенные значения ферментов печени остаются на предыдущем уровне или увеличиваются, если есть клинические признаки или симптомы нарушения функции печени или появление других реакций (эозинофилия, сыпь), следует отменить прием диклофенака.

При применении диклофенака возможно развитие гепатита и без продромальных симптомов.

У больных гепатической порфирией диклофенак может спровоцировать приступы порфирии.

Почечная функция

Диклофенак, как и другие НПВП, может привести к задержке жидкости и отекам. Особая осторожность в применении требуется у больных с сердечной и почечной недостаточностью, больных гипертонзией, пациентов, принимающих мочегонные средства или другие лекарства, влияющие на почечную функцию, у пациентов с уменьшенным объемом экстрацеллюлярной жидкости любой причины, например, до или после обширных хирургических вмешательств (см. Раздел 4.3).

Применение диклофенака в таких случаях требует постоянного контроля функции почек. Почечная дисфункция является обратимой после прекращения приема диклофенака.

Дерматологические реакции

Достаточно редко при применении НПВП, в том числе и диклофенака, возникают серьезные кожные реакции, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. Раздел 4.8). Реакции повышенной чувствительности развиваются чаще всего в начале терапии, чаще всего в течение 1-го месяца терапии. При появлении сыпи на коже, поражений слизистой оболочки или других признаков гиперчувствительности, терапию диклофенаком следует немедленно прекратить.

Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани

У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани возможно увеличение риска развития асептического менингита (см. Раздел 4.8).

Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная система

У пациентов со значительными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (например, гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) терапию диклофенаком следует начинать только после тщательной оценки. Поскольку сердечно-сосудистый риск может увеличиваться с увеличением дозы и продолжительности терапии, диклофенак следует вводить в самых низких эффективных дозах и в течение кратчайшего периода времени. Потребность пациента в симптоматической терапии, а также ответ на терапию, следует периодически переоценивать. Надлежащий мониторинг и медицинский совет необходимы пациентам с гипертонией и / или сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести в анамнезе заболевания, поскольку во время терапии НПВП, включая диклофенак, отмечалась задержка жидкости в организме и отек.

Клинические испытания и эпидемиологические данные показывают, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг в день) в течение длительного времени, может привести к определенному увеличению риска возникновения артериального тромбоза (например, инфаркту миокарда или инсульту).

Пациенты с нестабильной гипертонией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями, должны быть подвергнуты серьезному врачебному осмотру перед включением в терапию диклофенака.

Система кроветворения

У всех пациентов, длительное время принимающих диклофенак или другие НПВП, необходимо регулярно контролировать анализ крови.

Диклофенак может обратимо подавлять агрегацию тромбоцитов (см. Антикоагулянты в разделе 4.5). Необходимо тщательно следить за пациентами с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими аномалиями.

Нарушения дыхательной функции

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой носа (например, носовые полипы), с хроническим обструктивным заболеванием легких или хроническими инфекциями респираторного тракта (особенно, если это связано с аллергическими симптомами) побочные действия возникают гораздо чаще, чем у других пациентов, и проявляются в виде усиления выраженности симптомов астмы (анальгетическая астма / непереносимость анальгетиков), отека Квинке или крапивницы. В связи с этим, у таких больных препарат следует применять с осторожностью. Это относится и к пациентам с аллергическими реакциями на другие вещества, например, с изменениями на коже в виде зуда или крапивницы.

Как и другие лекарства, подавляющие активность простагландин синтетазы, диклофенак и другие НПВП могут вызывать бронхоспазм при назначении пациентам с бронхиальной астмой или имеющим в их истории болезни.

Фертильность у женщин

Применение диклофенака может влиять на фертилитет женщин и не рекомендуется его применение у женщин, планирующих беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследования по поводу бесплодия, рекомендуется обсудить возможность отмены препарата (см. Раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарствами и другие формы взаимодействия

Все описанные побочные действия выявлены при применении различных фармацевтических обликов диклофенака.

Литий: при одновременном применении диклофенак может увеличивать концентрацию лития в плазме. Рекомендовано контролировать концентрацию лития в плазме.

Дигоксин: при одновременном применении диклофенак может увеличивать концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендован контроль концентрации дигоксина в плазме крови.

Диуретики и антигипертензивные средства: при одновременном применении диклофенака, как и других НПВП, с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторы, АПФ-ингибиторы), возможно снижение их антигипертензивного действия вследствие ингибиции синтеза простагландинов, оказывающих вазодилататорное действие.

При одновременном назначении этих препаратов, особенно у больных пожилого возраста, необходимо периодически контролировать артериальное давление. Таким пациентам необходимо обеспечить соответствующую гидратацию и следить за состоянием почечной функции вначале и периодически в течение терапии, особенно при одновременном применении с мочегонными средствами или АПФ-ингибиторами, ввиду увеличенного риска возникновения нефротоксичности.

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию: одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может привести к увеличению уровня калия в сыворотке, в связи с чем рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов (см. Раздел 4.4).

Антикоагулянты и ингибиторы агрегации тромбоцитов: одновременное применение диклофенака и антикоагулянтов может увеличить риск кровотечений (см. Раздел 4.4). Несмотря на то, что клинические данные не подтверждают воздействие диклофенака на свойства антикоагулянтов, существуют отдельные случаи повышенного риска возникновения кровотечений при комбинированной терапии диклофенака и антикоагулянтов (см. Раздел 4.4). Необходимо внимательно следить за состоянием этих пациентов, чтобы с точностью определить дозу антикоагулянтной терапии. Как и другие НПВП, диклофенак в высоких дозах может обратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Другие НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 и кортикостероиды: одновременное применение диклофенака и других НПВП или кортикостероида может увеличить риск развития желудочно-кишечных кровотечений или язв. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП (см. Раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение СИОЗС может увеличить риск развития желудочно-кишечных кровотечений (см. Раздел 4.4).

Антидиабетики: клинические испытания показали, что диклофенак можно применять одновременно с пероральными противодиабетическими средствами, не влияя при этом на их клинический эффект. Тем не менее выделены единичные случаи гипогликемии и гипергликемии при одновременном применении пероральных противодиабетических средств и диклофенака, требующих приспособления дозы гипогликемического средства. Поэтому необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и принимать соответствующие меры предосторожности при одновременном применении этих препаратов.

Метотрексат: диклофенак может снижать тубулярный почечный клиренс метотрексата, что приводит к увеличению концентрации данного препарата в плазме. Особая осторожность требуется в случаях, когда диклофенак или другое НПВП вводят на 24 часа раньше метотрексата, так как в этом случае может быть увеличение концентрации метотрексата в крови и увеличение его токсичности. Отмечены случаи высокой токсичности при применении метотрексата и НПВП, включая диклофенак, если

промежуток времени между приемом двух препаратов меньше 24 часов. Это взаимодействие связано с накоплением метотрексата в результате нарушения почечной экскреции из-за наличия НПВП.

Циклоспорин: диклофенак, также как и остальные НПВП, может увеличить нефротоксичность циклоспорина при одновременном применении, за счет влияния на почечные простагландины. В этом случае необходимо уменьшить дозу диклофенака.

Такролимус: существует риск возникновения нефротоксичности при одновременном применении НПВП и такролимуса. Это может быть обусловлено антипростагландиновым действием НПВП и почечного ингибитора кальциневрина.

Хинолоновые антибиотики: в результате взаимодействия между хинолонами и НПВП могут возникнуть конвульсии. Они могут возникать у пациентов с или без предшествующих эпилептических припадков или конвульсий. Поэтому требуется особая осторожность при назначении хинолоновых антибиотиков пациентам, уже получающим НПВП.

Фенитоин: одновременное применение фенитоина и диклофенака может увеличить концентрацию фенитоина в плазме, поэтому рекомендуется осторожность при их совместном применении.

Холестипол и холестирамин: холестипол и холестирамин могут отсрочить или уменьшить резорбцию диклофенака. В связи с этим не рекомендуется применение диклофенака за 1 час до, или через 4-6 часов после применения холестипола / холестерамина.

Сердечные гликозиды: одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может повлиять на обострение сердечной недостаточности, уменьшить клубочковую фильтрацию и увеличить концентрацию гликозидов в плазме.

Мифепристон: НПВП могут уменьшить эффект мифепристона, поэтому не рекомендуется их применение в течение 8 - 12 суток после применения мифепристона.

СУР2С9 ингибиторы: следует соблюдать осторожность при одновременном применении диклофенака и СУР2С9 ингибиторов (вориконазол), так как при этом возможно значительное увеличение максимальной концентрации диклофенака в плазме (в связи с ингибированием метаболизма диклофенака).

4.6. Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность

Подавление синтеза простагландинов может отрицательно влиять на беременность и / или развитие эмбриона / плода. По результатам эпидемиологических исследований повышен риск возникновения самопроизвольных выкидышей и / или возникновение врожденной патологии сердца и грыжи диафрагмы после применения ингибиторов простагландина на ранних стадиях беременности. Абсолютный риск возникновения сердечно-сосудистых патологий увеличен при этом с менее 1% на приблизительно 1,5%.

Риск возрастает с увеличением дозы и продолжительности терапии. Применение ингибиторов простагландинов у животных приводило к повышению пред- и постимплантационных потерь и эмбриофетальной гибели.

Повышение частоты возникновения врожденных патологий, в том числе и сердечно-сосудистых, отмечено у животных, принимающих диклофенак на стадии органогенеза. При назначении диклофенака женщинам, которые пытаются забеременеть или в течение первого триместра беременности, необходимо применять минимальную дозу и продолжительность терапии свести на минимум.

Применение ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода может вызвать:

- сердечно-легочную патологию (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидрамнионом.

Применение ингибиторов синтеза простагландинов в конце беременности у матерей и новорожденных может вызвать:

- удлинение времени кровотечения, антиагрегационный эффект, возникающий даже при применении очень низких доз;
- ингибицию маточных сокращений, что может отсрочить или пролонгировать роды.

Применение диклофенака противопоказано в третьем триместре беременности.

Кормление грудью

Диклофенак, как и другие НПВП, проникает в малых количествах в грудное молоко и таким образом следует избегать его применение в период лактации во избежание побочных действий у новорожденного (см. Раздел 5.2).

Фертильность у женщин

Диклофенак, как и другие НПВП, может негативно влиять на фертильность женщин, поэтому не рекомендуется применение его у женщин, планирующих беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, рекомендуется обсудить возможность отмены препарата (см. Раздел 4.4).

4.7. Влияние на психофизические способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых при применении НПВП появлялись нарушения зрения, головокружение, нарушения ЦНС, сонливость или усталость, следует воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами до окончания терапии НПВП.

4.8. Побочные действия

Классификация побочных действий по частоте возникновения: очень частые ($> 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), неизвестной частоты (для установления частоты недостаточно данных).

Следующие побочные действия охватывают сообщения о кратковременном или долгосрочном применении препарата.

Таблица 1

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем	
Очень редко	Тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз
Иммунологические нарушения	
Редко	Повышенная чувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (в том числе гипотензия и шок)
Очень редко	Ангионевротический отек (в том числе и отек лица)
Психиатрические нарушения	
Очень редко	Дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические расстройства
Нарушения нервной системы	

Часто	Головная боль, головокружение
Редко	Сонливость, усталость
Очень редко	Парестезии, нарушения памяти, судороги, анксиозность, тремор, асептический менингит, нарушения вкусовых ощущений, инсульт
Неизвестной частоты	Замешательство, галлюцинации, сенсорные нарушения, ощущение слабости
Нарушения зрения	
Очень редко	Нарушение зрения, помутнение зрения, диплопия
Неизвестной частоты	Неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны внутреннего уха и центра за равновесие	
Часто	Головокружение
Очень редко	Тиннит, нарушения слуха
Нарушения сердечной функции	
Очень редко	Пальпитации, боли в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Сосудистые нарушения	
Очень редко	Гипертензия, гипотензия, васкулит
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	
Редко	Астма (в том числе и диспноэ)
Очень редко	Воспаление легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Тошнота, рвота, диарея, диспепсия, абдоминальные колики, метеоризм, анорексия
Редко	Гастрит, кровотечения в ЖКТ, рвота кровью, геморрагическая диарея, мелена, желудочно-кишечная язва с или без кровотечений или перфорации (иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых)
Очень редко	Колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, эзофагит, кишечные стриктуры, панкреатит
Гепатобиллиарные нарушения	
Часто	Повышение концентрации трансаминаз
Редко	Гепатит, желтуха, нарушение функции печени
Очень редко	Фульминантный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	
Часто	Кожные высыпания

Редко	Крапивница
Очень редко	Буллезные дерматозы, экзема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, облысение, реакции фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, прурит
Нарушения почечной и мочевыделительной функции	
Очень редко	Острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, нефрит интерстициальный, почечный папиллярный некроз
Общие нарушения и реакции в месте применения	
Часто	Реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции
Редко	Отек
Нарушения репродуктивной системы и молочных желез	
Очень редко	Импотенция

Клинические испытания и эпидемиологические данные показали, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг/сутки) и в течении длительного времени может привести к незначительному увеличению риска возникновения артериального тромбоза (например, инфаркту миокарда или инсульту) (см. Раздел 4.3 и 4.4).

Сообщения о побочных действиях

Сообщения о побочных действиях после получения регистрационного удостоверения по препарату очень важно. Это позволяет непрерывно вести мониторинг в отношении польза – риск в применении препарата. Медицинские сотрудники обязаны сообщать о каждом сомнении на присутствие побочных действий на данный препарат Агентству по лекарственным препаратам и медицинским средствам Республики Сербии (АЛИМС):

Агентство по лекарственным препаратам и медицинским средствам Республики Сербии
 Национальный Центр по фармаконадзору
 Войводе Степе, д. 458, 11221 Белград,
 Республика Сербия
 факс: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Передозировка

Симптомы

Типичной клинической картины передозировки диклофенака нет. Симптомами передозировки могут быть головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, желудочно-кишечные кровотечения, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, шум в ушах, потеря сознания или судороги. При тяжелом отравлении может возникнуть острая почечная недостаточность и повреждение печени.

Терапевтические меры

Лечение симптоматическое. В течение одного часа после приема потенциально токсичного количества диклофенака следует рассмотреть возможность применения активированного угля.

Альтернативно, у взрослых может рассматриваться промывание желудка, в течение 1 часа после приема потенциально токсичного количества препарата. В случае частых или длительных судорог следует использовать диазепам внутривенно. Применение других мер зависит от клинического состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

5.1. Фармакодинамические данные

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства (НПВП); производные уксусной кислоты и родственные субстанции.

АТХ код: M01AB05

Механизм действия:

Диклофенак - нестероидный препарат, с выраженным анальгетическим / противовоспалительным действием. Ингибитор простагландин синтетазы (циклооксигеназы). Диклофенак натрия *in vitro* не подавляет биосинтез протеогликанов в хрящевой ткани при концентрациях, применяемых у людей. В терапии послеоперационных болей диклофенак уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках, если применяется одновременно с ними.

5.2. Фармакокинетические данные

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака абсорбция начинается сразу, а максимальные концентрации в плазме, составляющие $2,558 \pm 0,968$ мкг/мл ($2,5$ мкг/мл \equiv 8 мкмоль/л), достигаются примерно после 20 минут. Объем абсорбции линейно зависит от величины дозы.

Внутривенная инфузия: когда 75 мг диклофенака вводят путем в/в инфузии в течение 2 часов, максимальные концентрации в плазме составляют $1,875 \pm 0,436$ мкг/мл ($1,9$ мкг/мл \equiv $5,9$ мкмоль/л). Сокращенное время инфузии приводит к более высоким максимальным концентрациям в плазме, в то время как длительные инфузии приводят к концентрациям, пропорциональным показателям инфузии после 3-4 часов. Это контрастирует с быстрым падением концентрации в плазме, наблюдаемым после достижения пиковых концентраций при пероральном, ректальном или внутримышечном введении.

Биодоступность

Площадь под кривой концентрации (AUC) после в/м или в/в введения примерно вдвое больше, чем после перорального или ректального введения, в связи с отсутствием метаболизирования при первом прохождении через печень.

Распределение

С белками плазмы крови связывается 99,7 % диклофенака, главным образом с альбуминами (99,4 %). Диклофенак попадает в синовиальную жидкость, где максимальные концентрации устанавливаются через 2-4 часа после достижения максимальных концентраций в плазме крови. Предположительный период полувыведения из синовиальной жидкости составлял от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения уровня максимальных концентраций в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель и остается высокой до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низких концентрациях (100 нанограмм/мл) в грудном молоке у одной кормящей женщины. Расчетное количество, которое новорожденный может внести, находясь на грудном вскармливании, составляет около 0,03 мг/кг/день (см. Раздел 4.6).

Метаболизм

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронизации интактной молекулы, главным образом путем однократного и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращается в конъюгат глюкуронида. Два фенольных метаболита биологически активные, однако значительно меньше чем диклофенак.

Выведение

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение \pm SD). Терминальный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. У четырех метаболитов, включая два активных, также короткий период полувыведения из плазмы – 1-3 часа.

Примерно 60 % введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронидного конъюгата интактной молекулы и ее метаболитов, большинство из которых также превращаются в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1 % выводится в неизменном виде. Оставшаяся часть выводится в виде метаболитов с желчью и фекалиями.

Применение у отдельных категорий пациентов

Пожилрой возраст: никакой разницы по возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или выведению препарата не наблюдалось. Однако у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная внутривенная инфузия привела к повышению концентрации в плазме крови на 50 %, чем это наблюдалось у молодых здоровых лиц.

Пациенты, страдающие заболеваниями почек: у пациентов с нарушением функции почек не накапливается неизменное активное вещество при применении однократной дозы, в соответствии с обычным режимом дозирования. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин равновесные концентрации гидроксиметаболитов в плазме примерно в 4 раза выше, чем у здоровых людей. Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью.

Пациенты, страдающие заболеваниями печени: у пациентов с хроническим гепатитом или недекомпенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака идентичны пациентам без заболевания печени.

5.3. Данные о безопасности препарата на этапе доклинических испытаний

Данные о безопасности препарата на этапе доклинических испытаний не приведены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт;
пропиленгликоль;
натрия метабисульфит (E223);
маннитол;
гидроксид натрия;
вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Раствор для инъекций для внутримышечного или внутривенного применения не следует смешивать с другими растворами для инъекций.

6.3. Срок годности

3 года.

Раствор для инъекций использовать сразу после открытия!

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре до 25 °С, в оригинальной упаковке.

Условия хранения после вскрытия см. Раздел 6.3.

6.5. Вид и содержание контактной упаковки

Первичная упаковка:

Ампулы из бесцветного стекла I гидrolитической группы с белым керамическим ободком, по 3 мл раствора для инъекций в ампуле

Вторичная упаковка:

Блистер из ПВХ фольги с 5 ампулами по 3 мл раствора вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации материала после приема препарата (и другие инструкции по обращению с препаратом)

Неиспользованное лекарство уничтожается согласно действующим правилам.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Галеника а.д. Белград,
Батайнички друм б.б.,
11080 Белград, Сербия

8. НОМЕР ПЕРВОГО РУ И РУ ПОСЛЕ ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ В СЕРБИИ

Номер первого РУ: 06-5404/1-89

Номер последнего РУ после перерегистрации: 515-01-01621-16-001

9. ДАТА ПЕРВОГО РУ И РУ ПОСЛЕ ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ В СЕРБИИ

Дата первого РУ: 07.02.1990.

Дата последнего РУ после перерегистрации: 07.11.2016.

10. ДАТА РЕВИЗИИ ТЕКСТА

Август, 2016 года