

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИКЛАК[□] 75 мг/3 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия.

Одна ампула (3 мл раствора для инъекций) содержит 75 мг диклофенака натрия.

Вспомогательные вещества с известным эффектом: пропиленгликоль, бензиловый спирт.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Внутримышечные инъекции

Препарат эффективен при лечении острой боли, включая почечную колику, обострения остеоартрита и ревматоидного артрита, острую боль в спине, обострение подагры, острые травмы и переломы, а также послеоперационную боль.

Внутривенные инфузии

Лечение или профилактика послеоперационной боли в больничных условиях.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Вероятность появления нежелательных реакций можно свести к минимуму, если применять препарат в самой низкой эффективной дозе в течение как можно более короткого времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.4).

Взрослые

Длительность лечения диклофенаком (в виде внутримышечных инъекций или внутривенных инфузий) не должна превышать два дня; при необходимости продолжения лечения применяют диклофенак в таблетках или суппозиториях.

Внутримышечные инъекции

Во избежание повреждения нервных окончаний или других тканей в месте введения необходимо соблюдать следующие указания, касающиеся внутримышечных инъекций.

Одна ампула один раз в сутки (или два раза в сутки в тяжелых случаях) внутримышечно. Инъекцию производят глубоко в мышцу в верхний наружный квадрант ягодицы. При необходимости выполнения двух инъекций в сутки вторую инъекцию рекомендуется выполнять в другую ягодицу. Также можно комбинировать применение одной ампулы 75 мг с другими лекарственными формами диклофенака (таблетками или суппозиториями), при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

Почечные колики: одна ампула (75 мг) внутримышечно. При необходимости через 30 минут можно ввести еще одну ампулу. Рекомендуемая максимальная суточная доза Диклака составляет 150 мг.

Внутривенная инфузия: непосредственно перед выполнением внутривенной инфузии Диклак следует развести 100–500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида либо 5%-ного раствора глюкозы. В обоих случаях в качестве буфера используется раствор натрия бикарбоната (0,5 мл 8,4 % или 1 мл 4,2 %). Допускается применять только прозрачный раствор.

Диклак нельзя вводить в виде внутривенной болюсной инъекции.

Рекомендуются два режима дозирования.

Для *лечения* умеренной и тяжелой послеоперационной боли: вводят 75 мг диклофенака непрерывно капельно в течение 30 минут–2 часов. При необходимости лечение можно повторить через 4–6 часов, при этом доза в течение любого периода в 24 часа не должна превышать 150 мг.

Для *профилактики* послеоперационной боли: после хирургического вмешательства инфузионно вводится ударная доза 25–50 мг в течение 15 минут–1 часа, а затем следует непрерывная инфузия около 5 мг/час до максимальной суточной дозы, равной 150 мг.

Особые категории пациентов

Пожилые

Несмотря на то, что у пожилых пациентов не наблюдается клинически значимого изменения фармакокинетики, у этих пациентов, ввиду повышенного риска развития нежелательных реакций, нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с особой осторожностью. В частности, у ослабленных пожилых пациентов и пациентов с низкой массой тела рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу препарата (см. также раздел 4.4) и во время терапии нестероидными противовоспалительными препаратами контролировать появление желудочно-кишечного кровотечения.

Пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний
Диклофенак противопоказан пациентам с диагностированной застойной сердечной недостаточностью (II–IV класса по NYHA), ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и (или) цереброваскулярными заболеваниями (см. раздел 4.3).

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (класса I по NYHA) или пациентов со значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний терапия диклофенаком допускается только после тщательной оценки. Поскольку сердечно-сосудистые риски при применении диклофенака могут возрастать с увеличением дозы и продолжительности воздействия, следует использовать самую низкую эффективную суточную дозу в течение как можно более короткого времени (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

Диклофенак противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Специальных исследований с участием пациентов с нарушением функции почек не проводили, поэтому невозможно дать рекомендации по коррекции дозы.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении диклофенака у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Нарушение функции печени

Диклофенак противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Специальных исследований с участием пациентов с нарушением функции печени не проводили, поэтому невозможно дать рекомендации по коррекции дозы. При назначении диклофенака пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Данный препарат не рекомендуется к применению у детей.

Рекомендуемая максимальная суточная доза диклофенака составляет 150 мг.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата.
- Язва кишечника или желудка в активной фазе, кровотечение или перфорация желудка или кишечника.
- Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанные с предыдущим применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

- Пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение в активной фазе или рецидивы этих явлений в анамнезе (два или более отдельных доказанных эпизода изъязвления или кровотечения).
- Последний триместр беременности (см. раздел 4.6).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелая сердечная недостаточность (II–IV класс по NYHA), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и (или) цереброваскулярные заболевания.
- Как и другие НПВП, диклофенак также противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов вызывает приступ бронхиальной астмы, ангионевротический отек, крапивницу или острый ринит.

При внутривенном применении.

- Сопутствующее применение НПВП или антикоагулянтов (включая низкие дозы гепарина).
- Склонность к кровотечениям в анамнезе, а также подтвержденное или подозреваемое цереброваскулярное кровотечение в анамнезе.
- Операции, связанные с высоким риском кровотечения.
- Астма в анамнезе.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 160 микромоль/л).
- Гиповолемия или дегидратация любого происхождения.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Вероятность появления нежелательных реакций можно свести к минимуму, если применять препарат в самой низкой эффективной дозе в течение как можно более короткого времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.2, а также о риске для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы ниже).

Следует избегать сопутствующего применения Диклака с системными НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) ввиду отсутствия доказательств какой-либо синергической пользы, а также ввиду возможности развития дополнительных нежелательных реакций (см. раздел 4.5). По общим медицинским соображениям следует соблюдать осторожность при применении препарата у лиц пожилого возраста. В частности у ослабленных пожилых пациентов или пациентов с низкой массой тела рекомендуется применять минимальную эффективную дозы (см. раздел 4.2).

При лечении диклофенаком, как и другими НПВП, аллергические реакции (включая анафилактические/анафилактоидные) могут возникать, даже если препарат ранее не применялся (см. раздел 4.8).

Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Куниса — серьезной аллергической реакции, которая может привести к развитию инфаркта миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в грудной клетке, возникающую как результат аллергической реакции на диклофенак.

Ввиду своих фармакодинамических свойств диклофенак, как и другие НПВП, способен маскировать симптомы и признаки инфекции.

Во избежание нежелательных реакций в месте введения, которые могут быть представлены мышечной слабостью, мышечным параличом, гипестезией и некрозом в месте инъекции необходимо строго соблюдать указания по выполнению внутримышечных инъекций.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

При применении всех НПВП, включая диклофенак, сообщали о кровотечениях (рвоте с кровью, мелене), язвах и прободениях в желудочно-кишечном тракте, иногда с летальным исходом. Эти явления появлялись на любых этапах терапии, как при наличии, так и при отсутствии специфических симптомов или тяжелых желудочно-кишечных нарушений в анамнезе. У пожилых пациентов эти явления обычно влекут за собой более серьезные последствия. При возникновении желудочно-кишечных кровотечений или язв у пациентов, получающих Диклак, препарат отменяют.

У пациентов с симптомами, характерными для нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, и у пациентов с язвой, кровотечением или прободением желудка или кишечника в анамнезе, Диклак, как и любые другие НПВП, применяют с осторожностью и при тщательном медицинском наблюдении (см. раздел 4.8).

Риск желудочно-кишечных кровотечений, образования язв или перфораций выше при увеличении дозы НПВП, включая диклофенак, а также у пациентов с наличием в анамнезе язвы, особенно осложненными кровотечениями или перфорациями.

У пожилых лиц нежелательные реакции на НПВП, особенно желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут привести к летальному исходу, возникают чаще (см. раздел 4.2).

С целью снижения риска токсического воздействия на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или прободением, а также у пожилых пациентов, лечение начинают и продолжают минимальной эффективной дозой препарата. Также у этой категории пациентов, а также у пациентов, одновременно принимающих препараты, содержащие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), или другие препараты, повышающие риск развития осложнений со стороны ЖКТ, рассматривают возможность назначения препаратов, защищающих слизистую желудка (напр., ингибиторов протонной помпы или мизопростол) (см. раздел 4.5)

При появлении каких-либо необычных симптомов в области живота (особенно желудочно-кишечного кровотечения) пациенты, в прошлом испытывавшие нежелательные токсические реакции со стороны ЖКТ, и в особенности пожилые,

должны обратиться к врачу. Рекомендуется соблюдение осторожности при сопутствующем применении препаратов, повышающих риск развития язв и кровотечений, напр., при применении системных кортикостероидов, антикоагулянтов, таких как варфарин, ингибиторов агрегации тромбоцитов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (см. раздел 4.5).

Поскольку состояние пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона при применении препарата может ухудшиться, у этих пациентов Диклак необходимо применять с осторожностью и под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.8).

НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза. При применении препарата Диклак после операций на ЖКТ рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

Влияние на печень

Поскольку состояние пациентов с нарушением функции печени может ухудшиться, при назначении Диклака этим пациентам необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Как и при применении других НПВП, при применении диклофенака показатели одного или нескольких печеночных ферментов могут повыситься. В качестве меры предосторожности во время продолжительного лечения диклофенаком показан регулярный мониторинг функции печени. Если изменения показателей функции печени сохраняются или ухудшаются, развивается клиническая картина заболевания печени или отмечаются другие проявления (напр., эозинофилия, сыпь), препарат отменяют. При применении диклофенака возможно развитие гепатита без продромальных симптомов.

Диклофенак может спровоцировать приступ печеночной порфирии, поэтому при применении препарата у пациентов с этим заболеванием необходима осторожность.

Влияние на почки

Поскольку поступали сообщения о задержке жидкости и отеках в связи с лечением НПВП, включая диклофенак, особая осторожность необходима при применении препарата у пациентов с нарушениями функции сердца или почек, у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, пожилых лиц, пациентов, получающих сопутствующее лечение диуретиками или лекарственными средствами, оказывающими значительное влияние на функцию почек, а также у пациентов со значительным уменьшением объема внеклеточной жидкости независимо от причины (напр., перед обширным хирургическим вмешательством или после него) (см. раздел 4.3). В качестве меры предосторожности в подобных случаях рекомендуется мониторинг функции почек. После прекращения лечения НПВП обычно наблюдается восстановление функции почек до исходного уровня.

Влияние на кожу

Очень редко во время лечения НПВП, в том числе диклофенаком, сообщалось о развитии серьезных кожных реакций, в некоторых случаях закончившихся летальным исходом. Эти реакции включали эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8).

Поскольку в большинстве случаев данные реакции появлялись в течение первого месяца лечения, риск их развития выше всего в начале терапии.

При появлении первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек и других симптомов повышенной чувствительности диклофенак отменяют.

Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани

У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани может быть повышен риск развития асептического менингита (см. раздел 4.8).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью (класс I по NYHA) или пациентам со значительными факторами риска сердечно-сосудистых событий (например, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) диклофенак следует назначать только после тщательной оценки пользы и риска.

Поскольку при увеличении дозы и продолжительности применения диклофенака может повышаться риск сердечно-сосудистых событий, препарат следует применять в течение как можно более короткого времени и в самой низкой эффективной суточной дозе. Периодически необходимо выполнять повторную оценку ответа на терапию и потребности пациента в обезболивающей терапии.

Пациентам с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью (NYHA I) в анамнезе, требуется соответствующее наблюдение и консультирование, поскольку при терапии НПВП, включая диклофенак, наблюдались случаи развития задержки жидкости и отеков.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии повышенного риска артериальных тромботических событий (включая инфаркт миокарда и инсульт) при применении диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг в сутки) и длительно.

Пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах серьезных артериальных тромботических явлений (таких как боль в грудной клетке, одышка, слабость, невнятность речи), которые могут развиваться внезапно. Пациенты должны знать, что при их появлении они должны немедленно обратиться к врачу.

Гематологические эффекты

Во время длительного лечения диклофенаком и другими НПВП рекомендуется контролировать картину крови.

Как и другие НПВП, диклофенак может вызывать обратимое угнетение агрегации тромбоцитов (см. о антикоагулянтах в разделе 4.5).

Пациенты с нарушениями гемостаза, склонностью к кровотечениям или гематологическими нарушениями должны находиться под тщательным наблюдением.

Пациенты с бронхиальной астмой в анамнезе

У пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой носа (полипами в носу), хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно сопровождающимися симптомами, подобными аллергическому риниту) чаще, чем у других, наблюдаются такие реакции на применение НПВП, как обострение бронхиальной астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая бронхиальная астма), отек Квинке или крапивница. Поэтому при применении препарата у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, к пациентам с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, у пациентов, страдающих или когда-либо страдавших бронхиальной астмой, диклофенак натрия и другие НПВП могут вызывать бронхоспазм.

Фертильность у женщин

Применение Диклака может негативно сказаться на женской фертильности, поэтому он не рекомендуется женщинам, пытающимся забеременеть. У женщин, испытывающих трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть отмену Диклака (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества с известным эффектом

В ампуле (3 мл) данного препарата содержится 600 мг пропиленгликоля, что эквивалентно 200 мг/мл.

В ампуле (3 мл) данного препарата содержится 120 мг бензилового спирта, что эквивалентно 40 мг/мл.

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом, если вы беременны, кормите грудью или страдаете заболеванием печени или почек. Это связано с тем, что в организме может накапливаться большое количество бензилового спирта, что может вызвать нежелательные реакции (так называемый «метаболический ацидоз»).

В ампуле (3 мл) данного препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть по сути препарат не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Ниже приведены взаимодействия, наблюдавшиеся при применении кишечнорастворимых таблеток диклофенака и (или) других лекарственных форм диклофенака.

Литий

При сопутствующем применении диклофенак может повысить концентрацию лития в

плазме крови. Поэтому рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке.

Дигоксин

При сопутствующем применении диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в плазме крови.

Поэтому рекомендуется мониторинг уровня дигоксина в сыворотке.

Диуретики и антигипертензивные средства

Из-за ингибирования синтеза простагладина, расширяющих сосуды, при сопутствующем применении диклофенака, как и других НПВП, с диуретиками и антигипертензивными средствами (напр., бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может снизиться антигипертензивный эффект последних.

Поэтому такие комбинации должны назначаться с осторожностью и сопровождаться регулярным контролем артериального давления, в особенности у пожилых. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости. В начале такой сопутствующей терапии и периодически далее рассматривают возможность мониторинга функции почек, что особенно важно при применении диуретиков и ингибиторов АПФ в связи с повышенным риском нефротоксичности.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Сопутствующее применение с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может увеличить сывороточные уровни калия. В связи с этим следует контролировать уровни калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты и антиагреганты

Необходима осторожность, поскольку сопутствующее применение может повысить риск кровотечения (см. раздел 4.4). Несмотря на то, что в клинических исследованиях не отмечено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, поступали сообщения о повышенном риске кровотечения у пациентов, получавших сопутствующую терапию диклофенаком и антикоагулянтами (см. раздел 4.4). Поэтому рекомендуется установить тщательное наблюдение за состоянием этих пациентов, чтобы быть уверенным в том, что в коррекции дозы антикоагулянтов нет необходимости. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак в высоких дозах может обратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и кортикостероиды

Сопутствующее применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения и язвообразования. Следует избегать сопутствующего применения двух и более НПВП (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Сопутствующее применение СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения (см. раздел 4.4).

Противодиабетические препараты

В ходе клинических исследований было показано, что диклофенак можно применять совместно с пероральными противодиабетическими препаратами, поскольку он не влиял на их клинический эффект. Тем не менее, поступали единичные сообщения как о гипогликемическом, так и гипергликемическом влиянии, потребовавшем изменения дозы противодиабетических препаратов во время лечения диклофенаком. По этой причине в качестве меры предосторожности во время сопутствующего применения этих препаратов рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови.

Метотрексат

Диклофенак может ингибировать почечный канальцевый клиренс метотрексата, тем самым повышая концентрацию метотрексата. При применении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до или менее чем через 24 часа после терапии метотрексатом рекомендуется соблюдать осторожность, поскольку концентрация метотрексата в крови может повыситься, что усилит его токсичность.

Сообщалось о серьезных случаях токсичности, когда между применением метотрексата и НПВП, включая диклофенак, проходило не более 24 часов. Это взаимодействие опосредовано накоплением метотрексата в результате нарушения его почечной экскреции в присутствии НПВП.

Циклоспорин

Диклофенак, как и другие НПВП, может повысить нефротоксичность циклоспорина, что связано с влиянием на почечные простагландины. Поэтому пациентам, получающим циклоспорин, диклофенак необходимо назначать в более низких дозах, чем пациентам, не получающим данный препарат.

Такролимус

При сопутствующем применении НПВП с такролимусом увеличивается риск нефротоксичности. Это может быть обусловлено тем, что и НПВП, и ингибитор кальциневрина, угнетают образование почечных простагландинов.

Хинолоновые антибиотики

В результате взаимодействия хинолонов и НПВП возможно развитие судорог. Судороги могут возникать у пациентов как с наличием, так и отсутствием в анамнезе эпилепсии и судорог. Поэтому следует тщательно взвесить необходимость применения хинолонов у пациентов, принимающих НПВП.

Фенитоин

При сопутствующем применении фенитоина и диклофенака рекомендуется проводить мониторинг плазменной концентрации фенитоина, поскольку ожидается повышение экспозиции фенитоина.

Колестипол и холестирамин

Эти препараты могут вызвать задержку или уменьшение всасывания диклофенака. Поэтому рекомендуется применять диклофенак не менее чем за 1 час до или через 4–6 часов после применения колестипола/холестирамина.

Сердечные гликозиды

В результате сопутствующего применения сердечных гликозидов и НПВП может усиливаться сердечная недостаточность, снизиться скорость клубочковой фильтрации и повыситься уровень гликозидов в плазме крови.

Мифепристон

НПВП не следует применять в течение 8–12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить его действие.

Сильные ингибиторы CYP2C9

При сопутствующем применении диклофенака с сильным ингибитором CYP2C9 (например, с вориконазолом) необходимо соблюдать осторожность, так как возможно значительное увеличение пиковых плазменных концентраций и экспозиции диклофенака вследствие угнетения его метаболизма.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Данных, позволяющих выработать какие-либо рекомендации для женщин детородного возраста, не имеется.

Беременность

Риски

Данных о применении диклофенака у беременных женщин недостаточно. По результатам некоторых эпидемиологических исследований предполагается повышенный риск выкидыша после применения ингибиторов синтеза простагландинов (таких как НПВП) на ранних сроках беременности, однако общие данные неоднозначны.

Было показано, что диклофенак у человека проникает через плацентарный барьер. Применение НПВП, включая диклофенак, может вызвать ослабление сократительной деятельности матки, преждевременное закрытие артериального протока плода и нарушение функции почек плода, приводящее к маловодию.

Из-за этих рисков диклофенак не следует применять в течение первых двух триместров беременности, если только ожидаемая польза для матери не перевешивает риски для плода.

Кроме того, диклофенак парентерально нельзя применять в течение третьего триместра беременности (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

В исследованиях репродукции животных у мышей, крыс или кроликов, получавших диклофенак ежедневно в течение периода органогенеза в дозах, составляющих соответственно около 0,41, 0,41 и 0,81 максимальной рекомендуемой дозы диклофенака для человека, не наблюдалось признаков тератогенности, несмотря на наличие токсичности для материнской особи и плодов (см. раздел 5.3).

Данные для клинической практики

Нежелательные реакции на лекарственное средство у плода

Преждевременное закрытие артериального протока плода

Как и в случае с другими НПВП, применение диклофенака в течение третьего триместра беременности противопоказано из-за возможности преждевременного закрытия артериального протока плода (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Маловодие/Нарушение функции почек у плода

Если НПВП (включая диклофенак) применялись с 20-й недели беременности, наблюдался риск нарушения функции почек у плода с последующим маловодием.

Если в период с 20-й недели беременности до конца 2-го триместра необходимо применение НПВП, доза должна быть минимальной эффективной, а продолжительность применения — как можно более короткой (см. раздел 4.2 "Режим дозирования и способ применения"). Если лечение диклофенаком продолжается более 48 часов, рассматривают возможность ультразвукового мониторинга на предмет маловодия. При возникновении маловодия применение диклофенака прекращают и продолжают наблюдение в соответствии с клинической практикой.

Родовая деятельность и роды

Исследований о влиянии диклофенака на родовую деятельность и роды не проводилось. Как и в случае с другими НПВП, применение диклофенака в течение третьего триместра беременности противопоказано из-за возможности ослабления сократительной деятельности матки (см. раздел 4.3 «Противопоказания»). В исследованиях на животных НПВП, включая диклофенак, ингибируют синтез простагландинов, вызывают задержку родов и увеличивают частоту мертворождений.

Данные, полученные при применении у людей

Преждевременное закрытие артериального протока плода

В опубликованной литературе сообщается, что применение НПВП в третьем триместре беременности может вызвать преждевременное закрытие артериального протока плода.

Маловодие/Почечная недостаточность у плода

Опубликованные исследования и постмаркетинговые отчеты описывают использование НПВП матерями примерно на 20-й неделе или более поздних сроках беременности и связанную с этим почечную недостаточность у плода, приводящую к маловодию. Эти неблагоприятные исходы наблюдаются в среднем спустя несколько дней или недель лечения, хотя были и редкие сообщения о маловодии уже через 48 часов после начала применения НПВП. Во многих случаях, но не во всех, уменьшение объема амниотической жидкости было временным и после прекращения применения препарата оно исчезало.

Кормление грудью

Риски

Как и другие НПВП, диклофенак в небольших количествах проникает в грудное молоко. Поэтому диклофенак не следует назначать во время грудного вскармливания, чтобы избежать нежелательных реакций у младенца.

Данные у людей

Как и другие НПВП, диклофенак в небольшом количестве проникает в грудное молоко. Поэтому во избежание развития нежелательных реакций у ребенка диклофенак в период грудного вскармливания применять не следует.

Фертильность

Фертильность у женщин

Применение диклофенака, как и других НПВП, может негативно влиять на фертильность у женщин, поэтому препарат не рекомендуют женщинам, пытающимся забеременеть. У женщин, испытывающих трудности с зачатием, или проходящих обследование по поводу бесплодия, рассматривают отмену диклофенака.

Фертильность у мужчин

Данных о влиянии диклофенака на фертильность у мужчин нет.

Диклофенак, вводимый самцам и самкам крыс в дозе 4 мг/кг/сутки (примерно в 0,16 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу для человека в пересчете на площадь поверхности тела), не влиял на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты, у которых во время лечения НПВП возникают нарушения зрения, головокружение, вестибулярное головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны ЦНС, должны воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции распределены по категориям частоты, где наиболее частые нежелательные реакции представлены первыми. Категории частоты представлены согласно следующей классификации: очень частые ($> 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна: частота не может быть рассчитана по имеющимся данным.

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях, которые имели место как при кратковременном, так и при продолжительном применении диклофенака.

Таблица 1

Инфекции и инвазии	
Частота неизвестна:	некроз в месте введения.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень редкие:	тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую), агранулоцитоз.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редкие:	реакции гиперчувствительности, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотензию и анафилактический шок).
Очень редкие:	ангионевротический отек (включая отек лица).
Психические нарушения	
Очень редкие:	дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотическое расстройство.
Нарушения со стороны нервной системы	
Частые:	головная боль, головокружение.
Редкие:	сонливость, усталость.
Очень редкие:	парестезия, расстройства памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, искажение вкуса, инсульт.
Частота неизвестна:	спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, недомогание.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редкие: нарушения зрения, нечеткость зрения, диплопия.

Частота неизвестна: неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частые: вестибулярное головокружение.

Очень редкие: звон в ушах, расстройство слуха.

Нарушения со стороны сердца

Нечастые*: инфаркт миокарда, тяжелая сердечная недостаточность, сильное сердцебиение, боль в грудной клетке.

Частота неизвестна: синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром).

Нарушения со стороны сосудов

Очень редкие: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения;

Редкие: бронхиальная астма (включая одышку).

Очень редкие: пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия.

Редкие: гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, понос с кровью, мелена, желудочно-кишечная язва с кровотечением или прободением либо без него (иногда с летальным исходом, особенно у пожилых).

Очень редкие: колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, заболевания пищевода, диафрагмообразные стриктуры кишечника, панкреатит.

Частота неизвестна: ишемический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частые: повышение уровня трансаминаз.

Редкие: гепатит, желтуха, нарушение со стороны печени.

Очень редкие: фульминантный гепатит, некроз печени, тяжелая печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: сыпь.

Редкие: крапивница.

Очень редкие: буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, реакция фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редкие: острая тяжелая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, некроз почечных сосочков.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редкие: импотенция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частые: реакция в месте введения, боль в месте введения, уплотнение в месте введения.

Редкие: отек.

* Частота отражает данные, полученные при длительном лечении высокой дозой (150 мг/сутки).

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные неизменно свидетельствуют об увеличении риска развития артериальных тромботических явлений (напр., инфаркта миокарда или инсульта), связываемым с применением диклофенака, особенно в высокой дозе (150 мг в сутки) и продолжительно (см. разделы 4.3 и 4.4).

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

4.9 Передозировка

Симптомы

Типичной клинической картины передозировки диклофенака нет. Передозировка может сопровождаться такими симптомами, как головная боль, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, звон в ушах, обморок или судороги. При значительной интоксикации возможны острая почечная недостаточность и повреждение печени.

Лечение передозировки

Мероприятия при острой интоксикации диклофенаком и другими НПВП в первую очередь включают поддерживающие меры и симптоматическую терапию. Эти меры должны применяться при развитии таких осложнений, как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, желудочно-кишечные расстройства и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, по всей вероятности не позволяют вывести НПВП, включая диклофенак, из организма в связи с высокой степенью связывания данных веществ с белками и их экстенсивным метаболизмом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства, производные уксусной кислоты и родственные ей вещества.

Код АТХ: M01AB05.

Механизм действия

Диклофенак — это нестероидное средство с выраженными анальгезирующими/противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором простагладин-синтазы (циклооксигеназы).

Диклофенак натрия *in vitro* в концентрациях, равных концентрациям, достигаемым у человека, не подавляет биосинтез протеогликанов в хрящевой ткани. При сопутствующем применении Диклака с опиоидными обезболивающими для купирования послеоперационной боли зачастую уменьшается потребность в последних.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После введения 75 мг диклофенака путем внутримышечной инъекции абсорбция начинается немедленно, а средние пиковые концентрации в плазме, составляющие примерно $2,558 \pm 0,968$ мкг/мл ($2,5$ мкг/мл \equiv 8 мкмоль/л), достигаются примерно через 20 мин. Величина абсорбции линейно зависит от величины дозы.

Внутривенная инфузия

При внутривенной двухчасовой инфузии 75 мг диклофенака средние пиковые концентрации в плазме составляют $1,875 \pm 0,436$ мкг/мл ($1,9$ мкг/мл \equiv $5,9$ мкмоль/л). Короткие инфузии приводят к более высоким пиковым концентрациям в плазме, в то время как длительные инфузии через 3–4 часа дают плато концентраций, пропорциональное скорости инфузии. Напротив, после внутримышечной инъекции или приема пероральных форм и применения суппозиторий плазменные концентрации по достижении максимальных значений быстро снижаются.

Биодоступность

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) после внутримышечного и внутривенного введения приблизительно в два раза больше таковой после перорального или ректального применения, что обусловлено отсутствием эффекта «первого прохождения через печень».

Распределение

99,7 % диклофенака связывается с белками сыворотки, в основном альбумином (99,4 %).

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где максимальные концентрации наблюдаются через 2–4 часа после достижения пиковых значений в плазме. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости равен 3–6 часам. Через два часа после достижения пиковых концентраций вещества в плазме концентрация в синовиальной жидкости выше, чем в плазме, и это превосходство сохраняется до 12

часов.

В грудном молоке одной кормящей матери была обнаружена низкая концентрация диклофенака (100 нг/мл). Предполагаемое количество, получаемое ребенком при грудном вскармливании, равно дозе 0,03 мг/кг/сутки (см. раздел 4.6).

Метаболизм

Биотрансформация диклофенака происходит частично посредством конъюгации неизменной молекулы с глюкуроновой кислотой, но главным путем биотрансформации является однократное и многократное гидроксирование и метоксилирование, в результате чего образуется несколько фенольных метаболитов, большинство из которых превращаются в глюкурониды. Два из этих фенольных метаболитов являются биологически активными, но в меньшей степени, чем сам диклофенак.

Выведение

Общий системный клиренс диклофенака из плазмы составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение \pm СО). Терминальный период полувыведения из плазмы составляет 1–2 часа. У четырех метаболитов, в том числе двух активных, также короткий период полувыведения из плазмы, составляющий 1–3 часа.

Около 60 % вводимой дозы выводится с мочой в виде конъюгата неизменной молекулы с глюкуроновой кислотой и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкурониды. Менее 1 % вещества выводится в неизменном виде. Остальное количество дозы выводится в виде метаболитов с желчью и калом.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Абсорбция, метаболизм и выведение вещества в зависимости от возраста значимо не различаются. Однако в группе из пяти пожилых пациентов после 15-минутной внутривенной инфузии концентрация в плазме была на 50 % выше той, которая ожидалась по данным, полученным в исследованиях с участием молодых здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек кумуляция неизменного действующего вещества по данным изучения кинетики после разовой дозы не предполагается, при условии соблюдения обычного режима дозирования. У лиц с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин рассчитанные равновесные плазменные концентрации гидроксильных метаболитов в 4 раза выше, чем у лиц с нормальными показателями клиренса. Тем не менее, данные метаболиты полностью выводятся с желчью.

Пациенты с гепатитом

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

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные исследований острой токсичности и токсичности повторных доз, генотоксичности, мутагенности и канцерогенности диклофенака не выявили риска для людей при использовании в предписанных терапевтических дозах.

Исследования репродукции и развития животных показали, что введение диклофенака во время органогенеза не оказывает тератогенного действия, несмотря на то, что токсичность для материнского организма и плодов возникала у мышей при пероральных дозах диклофенака, равных 20 мг/кг/сутки (составляющих 0,41 максимальной рекомендуемой дозы для человека (МРДЧ), равной 200 мг/сутки, на основе сравнения площади поверхности тела (ППТ)), а у крыс и кроликов — при пероральных дозах, равных 10 мг/кг/сутки (составляющих соответственно 0,41 и 0,81 МРДЧ на основе сравнения ППТ).

В исследовании, в котором беременным крысам перорально вводили 2 или 4 мг/кг диклофенака (0,08 и 0,16 МРДЧ на основе сравнения ППТ) с 15-го дня беременности до 21-го дня лактации, была отмечена значительная материнская смертность (вызванная желудочно-кишечными язвами и перитонитом). При этих токсичных для материнских особей дозах возникали дистоция, удлинение срока беременности, задержка внутриутробного развития и снижение выживаемости плодов.

Применение НПВП (включая диклофенак) у кроликов угнетало овуляцию, у крыс — имплантацию и плацентацию, а у потомства беременных крыс вело к преждевременному закрытию артериального протока.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ацетилцистеин
Бензиловый спирт
Маннитол
Натрия гидроксид
Пропиленгликоль
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Диклак, применяемый внутримышечно или в виде внутривенной инфузии, не смешивают с другими растворами для инъекций.

Для инфузионных растворов на основе натрия хлорида (0,9 %) или глюкозы (5 %) без добавления натрия бикарбоната в качестве буфера существует риск перенасыщения, в результате которого могут образовываться кристаллы или осадок. Допускается использовать только рекомендованные инфузионные растворы.

6.3 Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержимое упаковки

Ампулы из прозрачного нейтрального стекла (типа I).

По 5 или 10 ампул, содержащих 3 мл раствора для инъекций, вместе с листком-

вкладышем в упаковке.

6.6 Указания по применению и обращению

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

Раствор для внутривенной инфузии должен готовиться непосредственно перед введением и должен быть использован немедленно. Раствор для инфузии не должен храниться после приготовления.

Допускается использовать только прозрачные растворы. При наличии кристаллов или осадка инфузионный раствор использовать нельзя.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

Производитель: Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Октябрь 2022 г.