

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диклоберл N75, 25 мг/мл, раствор для внутримышечных инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак.

1 мл раствора содержит 25 мг диклофенака натрия.

3 мл раствора содержит 75 мг диклофенака натрия.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечных инъекций

Прозрачный бесцветный раствор

Значение pH 8,0 - 9,0

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Диклоберл N75 показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Препарат предназначен для лечения выраженного болевого синдрома при:

- воспалительных и дегенеративных формах ревматизма, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, остеоартрите, спондилоартрите, вертебральном болевом синдроме, внесуставном ревматизме;
- острых приступов подагры;
- воспалении, боли и отеке после травм и операций;
- тяжелых приступах мигрени.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально, при этом с целью снижения риска развития побочных эффектов рекомендуется применение минимальной эффективной дозы, по возможности, с максимально коротким периодом лечения, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел 4.4).

Не следует применять инъекции препарата более двух дней подряд. При необходимости далее переходят на пероральное, либо ректальное применение диклофенака.

Доза обычно составляет 75 мг (содержимое одной ампулы) один раз в сутки. В тяжелых случаях (например, при коликах) в виде исключения могут быть проведены 2 инъекции по 75 мг с промежутком в несколько часов (вторую инъекцию следует проводить в контралатеральную ягодицу). В качестве альтернативы одну инъекцию препарата в день (75 мг) можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (например, оральными формами, ректальными суппозиториями), при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

При приступах мигрени лечение начинают как можно раньше после начала приступа с внутримышечного введения препарата в дозе 75 мг (одна ампула). При необходимости возможно применение диклофенака в других лекарственных формах, при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше, как правило, не требуется. Однако, исходя из общих медицинских соображений, следует соблюдать осторожность у ослабленных пожилых пациентов или пациентов с низкой массой тела.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось, поэтому дать конкретные рекомендации по коррекции дозы невозможно. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции почек (см. раздел 4.4). Диклоберл N75 противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 29 мл/мин/1.73м² (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 5.2)

Нет необходимости в снижении дозировки у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано (см. раздел 4.3).

Нет данных о необходимости коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести в связи с отсутствием исследований безопасности применения препарата у пациентов данной категории. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4.).

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или неконтролируемой гипертонией терапия препаратом Диклоберл N75, как правило, не рекомендуется. При необходимости препарат назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким риском развития только после тщательной оценки, и только в дозах < 100 мг в сутки в случаях, когда лечение, начатое раствором для инъекций диклофенак, продолжается пероральными или ректальными формами (см. раздел 4.4).

Дети

Дозировка препарата Диклоберл N75 не подходит для применения у детей и подростков до 18 лет. (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Диклоберл N75 предназначен для глубоких интраглютеальных инъекций.

В связи с возможным возникновением анафилактических реакций вплоть до шока, пациент должен находиться под наблюдением в течение как минимум одного часа после инъекции Диклоберла N75, медицинский работник должен иметь наготове функциональный набор для оказания неотложной помощи. Пациент должен быть проинформирован о цели этой меры.

Нежелательные реакции можно свести к минимуму, используя самую низкую эффективную дозу в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.4).

Обращение с ампулами ОРС (одноточечный надрез):

Ампулу препарата надпиливать не нужно. Необходимо повернуть ампулу так, что, чтобы точка отлома оказалась наверху. Дать раствору препарата стечь по стенкам ампулы, постукивая или потряхивая ее. Отломать кончик ампулы движениям вниз.

Ампулу препарата следует использовать только один раз. Раствор следует вводить немедленно после вскрытия ампулы.

При проведении внутримышечной инъекции для того, чтобы избежать повреждения нерва или других тканей в месте инъекции (что может привести к мышечной слабости, парезу или снижению чувствительности и медикаментозной эмболии сосудов кожи (синдром Николау), рекомендуется соблюдать следующие правила.

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

Необходимо следовать технике проведения инъекции и использовать соответствующую длину иглы (учитывая толщину ягодичного жира пациента), чтобы избежать случайного подкожного введения Диклоберл N75.

4.3 Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Диклоберл N75 противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита (т.е. реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП).
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <29 мл/мин/1,73м²).
- Установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания.
- У пациентов с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, неполного гемостаза, нарушений гемопоэза или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения).
- III триместр беременности.
- Детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

Проявление побочных действий можно свести к минимуму, используя препарат в самой низкой эффективной дозе и при наименьшей длительности применения, необходимой для снижения интенсивности симптомов заболевания (см. раздел 4.2, а также указания ниже об опасности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы).

Следует избегать одновременного применения препарата Диклоберл N75 с другими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, в связи с отсутствием каких-либо свидетельств, подтверждающих пользу от их синергического действия, а также в связи с вероятностью возникновения дополнительных нежелательных эффектов.

Лица пожилого возраста: Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов пожилого возраста в связи с наличием у них сопутствующих заболеваний. В частности, при лечении ослабленных или имеющих низкую массу тела пациентов пожилого возраста рекомендуется применять наименьшую эффективную дозу.

У пациентов пожилого возраста повышена частота нежелательных реакций на НПВП – особенно таких, как желудочно-кишечное кровотечение, возникновение язвы и перфорация. В случае пациентов пожилого возраста такие реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, имеют более серьезные последствия и могут привести к летальному исходу (см. раздел 4.2).

Желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь и перфорация язвы

При применении всех НПВП сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных кровотечений, возникновения язв и перфораций, способных приводить к летальному исходу и развивавшихся на всех этапах лечения с симптомами-предвестниками или без таковых

независимо от наличия в анамнезе серьезных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Риск развития желудочно-кишечного кровотечения, образования язвы или перфорации возрастает с повышением дозы НПВП при наличии у пациентов язвы в анамнезе – особенно, осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), а также у пациентов пожилого возраста. На начальных этапах лечения таких пациентов, а также при его продолжении препарат следует использовать в его наименьшей возможной дозе.

В отношении этих пациентов, а также пациентов, нуждающихся в сопутствующем лечении аспирином в низких дозах или в приеме других препаратов, повышающих риск возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с применением препаратов-протекторов – например мизопростол или ингибиторы протонных насосов (см. далее, а также раздел 4.5).

Пациенты, в анамнезе которых присутствует токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта, особенно, если они пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных симптомах со стороны органов брюшной полости (особенно о желудочно-кишечном кровотечении), особенно на начальных этапах лечения.

Пациентам, которые получают сопутствующую терапию кортикостероидами системного действия, антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.5).

В случае возникновения у пациентов, принимающих препарат Диклоберл N75, желудочно-кишечного кровотечения или язвы, лечение препаратом следует прекратить. Пациента следует проинструктировать о том, что при появлении сильной боли в верхней части живота, мелены или гематемезиса следует прекратить прием лекарственного препарата и немедленно обратиться к врачу.

Пациентам с симптомами, характерными для заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с подозрением на наличие язвы желудка или кишечника, с кровотечением или перфорацией в анамнезе, или с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона) НПВП следует назначать с осторожностью и при тщательном врачебном наблюдении в связи с риском обострения этих заболеваний (см. раздел 4.8).

Может существовать связь между приемом НПВП, включая диклофенак, и повышенным риском развития несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза. При использовании диклофенака после хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется соблюдение осторожности и тщательное медицинское наблюдение.

Сердечно-сосудистые эффекты

Лечение НПВП, включая диклофенак, может быть связано с повышенным риском развития тяжелых сердечно-сосудистых тромботических явлений, особенно в высоких дозах и при длительном применении (включая инфаркт миокарда и инсульт). Пациентам с застойной сердечной недостаточностью (NYHA I) или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) лечение диклофенаком следует начинать только после тщательного обследования и с использованием минимальной эффективной дозы в течение как можно более короткого периода времени, а в случаях, когда лечение, начатое препаратом Диклоберл N75 продолжается диклофенаком в пероральной или ректальной лекарственной – только в дозах ≤ 100 мг в сутки. Потребность пациента в облегчении симптомов и реакции на лечение следует периодически пересматривать.

Лечение диклофенаком обычно не рекомендуется пациентам с тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий) или неконтролируемой гипертонией.

Пациентам следует обращать внимание на признаки и симптомы серьезных артериальных тромбоэмболических осложнений (например, боль в грудной клетке, одышка, слабость,

невнятная речь), которые могут возникать без каких-либо предупреждающих признаков. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае такого события.

Реакции в месте инъекции

Сообщалось о реакциях в месте инъекции после введения диклофенака внутримышечно, включая некроз в месте инъекции и медикаментозную эмболию сосудов кожи, также известную как синдром Николау (особенно после непреднамеренного подкожного введения). При внутримышечном введении диклофенака следует придерживаться соответствующего выбора иглы и техники введения (см. раздел 4.2).

Кожные реакции

Имеются сообщения о том, что в очень редких случаях развитие тяжелых кожных реакций, иногда приводящих к летальному исходу, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), было связано с применением НПВП (см. раздел 4.8).

Пациенты подвергаются наибольшему риску развития этих реакций в начале курса терапии, причем начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первого месяца лечения. При появлении кожной сыпи, признаков поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности прием препарата Диклоберл N75 следует прекратить. Пациент должен получить инструкции, что в таком случае следует немедленно обратиться к врачу и не возобновлять прием препарата Диклоберл N75.

Воздействие на печень

Диклофенак следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени, так на фоне лечения этим препаратом их состояние может ухудшаться. Как и при приеме других НПВП, при применении диклофенака могут повышаться показатели уровня одного или нескольких ферментов печени. При длительном или многократном использовании диклофенака в качестве меры предосторожности показан регулярный контроль функции печени. Если обнаруживаются клинические признаки патологии печени, диклофенак следует немедленно отменить. При использовании диклофенака гепатит может развиваться без наличия симптомов-предвестников.

При приеме диклофенака у пациентов с печеночной порфирией необходимо соблюдать осторожность, так как прием этого лекарственного средства может спровоцировать приступ заболевания.

Воздействие на почки

Так как имеются сообщения о задержке жидкости и развитии отеков при приеме НПВП, в том числе диклофенака, следует соблюдать особую осторожность при назначении его пациентам с нарушениями функции почек, лицам пожилого возраста, пациентам, одновременно принимающим диуретики или лекарственные препараты, существенно подавляющие функцию почек, а также пациентам с выраженным уменьшением объема внеклеточной жидкости любого происхождения – например, перед обширными хирургическими вмешательствами или после их проведения (см. раздел 4.3).

В таких случаях при приеме диклофенака в качестве меры предосторожности рекомендован контроль функции почек. Прекращение лечения обычно приводит к возвращению в состояние, аналогичное тому, которое было до начала терапии.

Другие примечания

Диклофенак® N75 следует применять лишь после тщательной оценки возможной пользы и риска:

- при врожденных нарушениях метаболизма порфиринов (напр., острая перемежающаяся порфирия);

- у пациентов с аутоиммунными заболеваниями – такими как системная красная волчанка (СКВ) или смешанный коллагеноз – повышается риск развития некоторых побочных эффектов, например асептического менингита (см. раздел 4.8).

Особенно тщательное врачебное наблюдение (готовность к экстренной помощи) требуется:

- у пациентов, страдающих астмой, поллинозами, наличием полипов в носу и хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей или хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно, если они сопровождаются симптомами аллергической реакции, напоминающей ринит), поскольку у таких пациентов повышен риск возникновения аллергических реакций. Эти реакции могут проявляться в виде приступов астмы (так называемая анальгетиковая астма), отека Квинке или крапивницы;
- у пациентов с аллергией на другие вещества, в том числе с кожными реакциями, зудом или крапивницей, вследствие повышенного риска развития реакций гиперчувствительности как на них, так и на препарат Диклоберл N75.

Особые меры предосторожности рекомендуются в случае, когда диклофенак применяется парентерально у пациентов с бронхиальной астмой, поскольку это может вызвать обострение симптомов.

Препарат Диклоберл N75 не следует вводить в очаг воспаления или инфекционного поражения. Для того, чтобы избежать побочных действий в месте введения, которые могут привести к мышечной слабости, параличу мышц, снижению чувствительности, медикаментозной эмболии сосудов кожи (синдром Николау) и некрозу в месте инъекции, следует соблюдать предписания по внутримышечным инъекциям.

Тяжелые острые реакции гиперчувствительности (например, анафилактический шок) наблюдаются редко. При появлении первых признаков реакции гиперчувствительности после приема препарата Диклоберл N75 лечение должно быть прекращено. Необходимые лечебные меры должны приниматься квалифицированным персоналом в соответствии с наблюдаемыми симптомами.

Реакции гиперчувствительности могут также прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, способной привести к инфаркту миокарда. К числу проявлений симптомов таких реакций может принадлежать боль в груди, развивающаяся в связи с аллергической реакцией на диклофенак.

Диклофенак может вызывать преходящее подавление агрегации тромбоцитов. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами, страдающими коагулопатиями.

Как и другие НПВП, диклофенак, в силу своих фармакодинамических свойств, может «маскировать» симптомы (субъективные и объективные) инфекций. Очень редко описывались случаи обострения воспалительных процессов инфекционной природы (напр., развитие некротизирующего фасциита), совпадающие с применением нестероидных противовоспалительных средств. Возможно, это связано с механизмом действия нестероидных противовоспалительных средств.

При появлении или усилении признаков инфекционного заболевания во время приема препарата Диклоберл N75 пациенту рекомендуется срочно обратиться к врачу. При этом необходимо проверить, имеются ли показания к проведению противинфекционной / антибактериальной терапии.

При длительном приеме диклофенака необходим регулярный контроль показателей функции печени, почек, а также общего анализа крови.

При длительном применении болеутоляющих средств может возникнуть головная боль, при купировании которой нельзя повышать дозу данных препаратов.

В целом, привычное применение болеутоляющих средств – особенно, в комбинации из нескольких болеутоляющих лекарственных веществ – может приводить к необратимому повреждению почек, сопровождающемуся риском развития почечной недостаточности (анальгетиковая нефропатия).

При употреблении алкоголя совместно с приемом НПВП могут усиливаться побочные эффекты действующих веществ – особенно в отношении желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы.

Вспомогательные вещества

3 мл (1 ампула) препарата содержат 105 мг бензилового спирта.

3 мл (1 ампула) препарата содержит 600 мг пропиленгликоля. Пропиленгликоль в дозе 400 мг/кг для взрослых может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

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

В отношении женской фертильности – см. раздел 4.6.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие НПВП и кортикостероиды:

Одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить частоту побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):

Одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, и СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечных кровотечений.

Дигоксин, фенитоин, литий:

Одновременный прием препарата Диклоберл N75 и дигоксина, фенитоина или препаратов лития может приводить к повышению концентраций данных лекарственных средств в крови. В связи с этим необходимо контролировать концентрацию лития в сыворотке крови. Рекомендован контроль уровня сывороточного дигоксина или сывороточного фенитоина.

Диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II

НПВП могут ослаблять действие диуретиков и гипотензивных препаратов (например, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II). Поэтому необходим периодический контроль артериального давления. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (напр., у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек) при совместном применении ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и средств, подавляющих циклооксигеназу, может иметь место дальнейшее усугубление нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, которая, как правило, носит обратимый характер. В связи с этим препараты в упомянутых выше комбинациях следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать жидкость в достаточном количестве, а функцию почек следует периодически контролировать как после начала совместной терапии, так и в дальнейшем.

Лекарства, вызывающие гиперкалиемию:

Одновременный прием калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови, поэтому данный показатель следует часто контролировать.

Метотрексат:

Диклофенак способен подавлять почечный клиренс метотрексата, что ведет к повышению его уровня. Рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата Диклоберл N75 в течение 24 ч до или после введения метотрексата, так как возможно повышение концентрации метотрексата в крови и сопутствующее усиление его токсического действия.

Циклоспорин и такролимус:

Диклофенак, как и другие НПВП, может усиливать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса из-за его воздействия на простагландины почек. В связи с этим, диклофенак следует применять в более низких дозировках, чем у пациентов, которые не получают циклоспорин или такролимус.

Антикоагулянты и антитромботические препараты:

Следует соблюдать осторожность, поскольку одновременный прием данных лекарственных препаратов может увеличить риск кровотечения (см. раздел 4.4). Хотя клинические испытания не свидетельствуют о том, что диклофенак влияет на действие антикоагулянтов, имеются сообщения о повышенном риске кровотечений при одновременном применении диклофенака и антикоагулянтов. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Пробенецид:

Лекарственные препараты, в которых содержится пробенецид, могут замедлять выведение диклофенака из организма.

Противодиабетические средства:

В клинических исследованиях показано, что диклофенак может применяться вместе с пероральными противодиабетическими препаратами, не оказывая влияния на их клинический эффект. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о гипогликемических и гипергликемических эффектах во время лечения диклофенаком, при которых требовалась коррекция дозы противодиабетических препаратов. По этой причине, в порядке меры предосторожности при одновременном применении данных препаратов рекомендуется регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

Антибактериальные средства хинолонового ряда:

Сообщалось о единичных случаях судорог, которые могли быть обусловлены одновременным применением хинолонов и НПВП.

Колестипол и холестирамин:

Эти средства способны вызывать замедление или снижение всасывания диклофенака. По этой причине рекомендуется назначать диклофенак, как минимум, за час до приема колестипола/холестирамина или же спустя 4-6 часов после него.

Сильнодействующие ингибиторы CYP2C9:

Необходимо с осторожностью назначать диклофенак одновременно с сильнодействующими ингибиторами CYP2C9 (как, например сульфинпразон и вориконазол), поскольку при их одновременном приеме возможно – в связи с торможением метаболизма диклофенака – повышение пиковой концентрации диклофенака в плазме и усиление его действия.

Тенофовир:

При совместном приеме с НПВП может повышаться концентрация азота мочевины и креатинина в плазме крови; поэтому для оценки возможного синергизма воздействия данных лекарственных средств на почки необходим контроль их функции.

Деферазирокс:

При совместном приеме с НПВП может повышаться риск токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт. При применении данного препарата совместно с деферазироксом необходимо тщательное наблюдение за пациентом.

Мифепристон:

Ввиду существования теоретического риска влияния ингибиторов простагландинсинтетазы на эффективность мифепристона, НПВП следует назначать только через 8–12 дней после применения мифепристона.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что при совместном применении НПВП в один день с простагландином неблагоприятного воздействия на эффекты мифепристона или простагландина в отношении созревания шейки матки или сократимости матки не отмечено, и клиническая эффективность средств для медикаментозного прерывания беременности не снижается.

Пеметрексед:

При совместном приеме с НПВП может снижаться выведение пеметрекседа; поэтому при применении НПВП в более высоких дозах необходимо проявлять осторожность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать одновременного приема пеметрекседа и НПВП в течение двух дней до и двух дней после приема пеметрекседа.

Индукторы CYP2C9:

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, рифампицином). Рифампицин может привести к значительному снижению концентрации и воздействия диклофенака в плазме.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Диклофенак проникает через плацентарный барьер у людей. Подавление синтеза простагландинов может оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности и/или развитие эмбриона/плода. По результатам эпидемиологических исследований можно предположить, что ингибиторы синтеза простагландинов, применяемые на ранних стадиях беременности, могут повышать риск самопроизвольного аборта, а также возникновения пороков сердца и гастрошизиса. Так, абсолютный риск формирования пороков сердечно-сосудистой системы повышался от менее 1% до приблизительно 1,5%. Считается, что риск возрастает при повышении дозы препарата и длительности терапии.

У животных применение ингибиторов синтеза простагландинов приводило к повышению пре- и постимплантационных потерь, а также эмбриофетальной смертности. Кроме того, у животных, получавших ингибиторы синтеза простагландинов в период органогенеза, возрастала частота пороков развития плода, включая аномалии сердечно-сосудистой системы.

Начиная с 20-й недели беременности, применение диклофенака может вызвать олигогидрамнион в результате нарушения функции почек плода. Это явление может произойти вскоре после начала лечения и обычно обратимо после прекращения приема препарата. Кроме того, имеются сообщения о сужении артериального протока после лечения, предпринятого во втором триместре беременности, но в большинстве случаев после прекращения лечения имело место возвращение к норме. Поэтому назначение диклофенака во время первого и второго триместра беременности возможно только тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. В случае назначения диклофенака женщинам, планирующим беременность, либо в первый и второй триместр беременности, следует выбирать наименьшую возможную дозу и наименьшую возможную длительность лечения. После приема диклофенака в течение нескольких дней, начиная с 20-й недели беременности, следует проводить антенатальный мониторинг на предмет олигогидрамниона и сужения артериального протока. Диклофенак следует отменить при обнаружении олигогидрамниона или сужения артериального протока.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландина могут привести к развитию у плода:

- проявлений сердечно-легочной токсичности (преждевременное сужение/закрытие артериального протока и гипертензия в системе легочной артерии);

- дисфункции почек, которая может прогрессировать и перейти в почечную недостаточность (см. выше);

у матери и плода в конце беременности могут наблюдаться:

- удлинение времени кровотечения, обусловленное ингибирующим действием препарата на агрегацию тромбоцитов, которое может проявляться даже при его приеме в очень низких дозах;
- подавление сократительной активности матки, приводящее к запаздыванию или затягиванию родов.

В этой связи в третьем триместре беременности диклофенак противопоказан (см. разделы 4.3 и 5.3).

Лактация

Как и другие НПВП, диклофенак попадает в небольшом количестве в грудное молоко. Поэтому диклофенак нельзя принимать в период кормления грудью, чтобы избежать нежелательного воздействия на младенца.

Фертильность

Применение препарата Диклоберл N75 может отрицательно влиять на детородную функцию у женщин, поэтому препарат не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. У женщин, испытывающих трудности с зачатием, а также у женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата Диклоберл N75.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата Диклоберл N75 в высоких дозах могут иметь место побочные действия со стороны центральной нервной системы, например, ощущение усталости и головокружение, в связи с чем в отдельных случаях прием препарата может приводить к снижению реакции и нарушению способности принимать активное участие в уличном движении или обслуживать механизмы. Указанные явления усиливаются при сочетании применения препарата с приемом алкоголя. Пациентам, у которых имеют место подобные явления, необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и обслуживания механизмов.

4.8 Нежелательные реакции

В основу оценки частоты побочных действий положены следующие критерии:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редко: от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Очень редко: $< 1/10\,000$

Неизвестно: (на основании имеющихся данных частота оценке не поддается)

Следует учитывать, что перечисленные ниже нежелательные лекарственные реакции в основном зависят от дозы препарата и могут отличаться у отдельных пациентов. Указанные побочные действия возникают как при краткосрочном, так и при длительном приеме препарата.

Обычно, после приема препарата наблюдались побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта – например, тошнота, рвота, диарея, флатуленция, диспепсия, боль в животе (см. также раздел 4.4). Возможны мелена, гематемезис, пептическая язва, перфорация или

3514 - 2020



желудочно-кишечное кровотечение, иногда со смертельным исходом – особенно у пациентов пожилого возраста (см. раздел 4.4). В частности, риск желудочно-кишечного кровотечения зависит от дозы и длительности применения препарата.

Также после приема препарата сообщалось о возникновении запора, гастрита, язвенного стоматита, обострения язвенного колита и болезни Крона. Во взаимосвязи с НПВП сообщалось об отеках, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Данные клинических и эпидемиологических исследований систематически указывают на повышение риска артериальных тромбозов и их последствий (например, инфаркта миокарда или инсульта), что находится во взаимосвязи с применением диклофенака – особенно в высоких дозах (150 мг/сут) и при длительном лечении (см. разделы 4.3 и 4.4).

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций:

<u>Инфекции и инвазии</u>	
Очень редко:	обострение воспалительных процессов инфекционного происхождения; абсцесс в месте инъекции
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	
Очень редко:	нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз), гемолитическая и апластическая анемия
<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>	
Редко:	гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая сужение дыхательных путей, респираторный дистресс, ускорение сердцебиения, артериальную гипотензию и шок)
Очень редко:	ангионевротический отек (включая отек лица);
<u>Психические расстройства</u>	
Очень редко:	психотические расстройства, депрессия, чувство тревоги, бессонница, ночные кошмары
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>	
Часто:	нарушения со стороны центральной нервной системы – такие, как головная боль, головокружение, предобморочное состояние, возбуждение, раздражительность или сонливость
Очень редко:	парестезия, нарушения вкусовых ощущений, нарушение памяти, дезориентация, судороги, тремор, острое нарушение мозгового кровообращения, симптомы асептического менингита, включающие скованность шеи, головную боль, тошноту, рвоту, лихорадку и затуманенность сознания
<u>Нарушения со стороны органов зрения</u>	

Очень редко:	нарушения зрения (помутнение поля зрения и диплопия)
<u>Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта</u>	
Часто:	вертиго
Очень редко:	тиннитус, нарушение слуха
<u>Нарушения со стороны сердца</u>	
Нечасто:	ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Неизвестно:	аллергический острый коронарный синдром (синдром Коуниса)
<u>Нарушения со стороны сосудов</u>	
Очень редко:	артериальная гипертензия, васкулит
<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	
Редко:	астма (включая диспноэ)
Очень редко:	пневмонит
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>	
Часто	нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – такие, как тошнота, рвота и диарея, а также незначительные желудочно-кишечные кровотечения, которые в отдельных случаях могут приводить к анемии, диспепсия, флатуленция, боль в животе, анорексия, язвы желудочно-кишечного тракта (с риском кровотечения и перфорации)
Нечасто:	мелена, гематемезис или геморрагическая диарея
Редко:	гастрит, желудочно-кишечное кровотечение
Очень редко:	стоматит (в том числе язвенный стоматит), глоссит, поражение пищевода, нарушения со стороны органов нижней части брюшной полости, например колит (включая геморрагический колит или обострение язвенного колита/болезни Крона), запор, панкреатит, диафрагмоподобные стриктуры кишечника
Неизвестно:	ишемический колит
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>	
Часто:	повышение концентрации трансаминаз
Редко:	гепатит, желтуха, нарушения функции печени
Очень редко:	молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</u>	
Часто:	реакции гиперчувствительности – такие, как кожная сыпь и зуд
Нечасто:	крапивница, выпадение волос
Очень редко:	экзантемы, экзема, эритема, многоформная эритема, реакции фоточувствительности,

	пурпура (также аллергического характера) и буллезные высыпания, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит
<u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u>	
Часто:	возникновение отеков, особенно, у пациентов с артериальной гипертензией или почечной недостаточностью
Очень редко:	острое повреждение почек (интерстициальный нефрит, папиллярный некроз), которое может сопровождаться острой почечной недостаточностью, протеинурией и/или гематурией; нефротический синдром
<u>Общие нарушения и реакции в месте введения</u>	
Часто:	реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, индукция в месте инъекции
Неизвестно:	некроз в месте инъекции в результате медикаментозной эмболии сосудов кожи (синдром Николау)
<u>Прочие побочные действия</u>	
Редко:	реакции гиперчувствительности на бензиловый спирт

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

а) Симптомы передозировки

Типичной клинической картины при передозировке диклофенака не существует.

Симптомами передозировки могут являться нарушения со стороны центральной нервной системы – в частности, такие, как головная боль, головокружение, предобморочное состояние и потеря сознания (у детей также миоклонические судороги), а также боль в животе, тошнота и рвота. Кроме того, возможно желудочно-кишечное кровотечение, а также острая почечная недостаточность и поражение почек. Также возможны артериальная гипотензия, угнетение дыхания и цианоз.

б) Терапевтические меры при передозировке

Специфического антидота не существует.

Лечение при остром отравлении НПВП, включая диклофенак, в основном, заключается в поддерживающей и симптоматической терапии. Поддерживающая и симптоматическая терапия назначается в случае таких осложнений, как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания.

Такие специальные методы лечения как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведение НПВП, включая диклофенак, в связи с высокой степенью связывания с белками и масштабным метаболизмом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Производные уксусной кислоты и родственные соединения
Код АТХ: M01AB05

Диклофенак представляет собой нестероидное противовоспалительное средство, обладающее эффективным действием, основанным на подавлении синтеза простагландинов, о чем свидетельствуют результаты традиционных исследований на животных. У человека диклофенак уменьшает вызванные воспалением боль, отек и повышение температуры тела. Кроме того, диклофенак подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном.

5.2 Фармакокинетические свойства

После приема внутрь в обычных лекарственных формах, устойчивых к воздействию желудочного сока, диклофенак полностью всасывается в кишечнике. В зависимости от продолжительности желудочного пассажа, максимальный уровень в плазме достигается через 1-16 часов, а в среднем – через 2-3 часа. После внутримышечного введения максимальные показатели концентрации в плазме достигаются через 10-20 минут, а после ректального введения – приблизительно через 30 минут. При приеме внутрь диклофенак подвергается выраженному эффекту первого прохождения через печень, после чего только 35-70% всосавшегося действующего вещества поступает в кровь, оттекающую от печени, в неизмененном виде. Приблизительно 30% действующего вещества выделяется в виде метаболитов с калом.

После этапа метаболизма в печени (гидроксирование и конъюгация) приблизительно 70% действующего вещества выводится через почки в виде фармакологически неактивных метаболитов. В значительной степени период полувыведения не зависит от функции печени и почек и составляет порядка 2 часов. Связывание с белками плазмы составляет около 99%.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, помимо рисков, указанных в других разделах ОХП, основанных на стандартных исследованиях фармакологической безопасности, генотоксичности и онкогенности. В экспериментах на животных токсичность диклофенака при длительном применении («хроническая токсичность») проявлялась главным образом в форме поражения и изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В двухлетнем исследовании токсичности, проведенном на крысах, было отмечено зависимое от дозы повышение частоты тромбоза сосудов сердца у животных, получавших диклофенак.

В экспериментальных исследованиях токсичности в отношении репродуктивной системы, проведенных на животных, диклофенак подавлял овуляцию у кроликов, а также нарушал процесс имплантации и раннее эмбриональное развитие у крыс. На фоне применения

диклофенака продолжительность беременности и родов удлиняются. Токсические воздействия диклофенака на эмбрион были изучены в исследованиях на трех видах животных (крысы, мыши и кролики). При введении препарата в дозах, токсичных для матери, отмечены повышение показателя смертности плода и задержка его развития. Исходя из имеющихся данных, диклофенак считается средством, не вызывающим тератогенез. В дозах ниже предела токсичности для материнского организма препарат не оказывал влияния на постнатальное развитие потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль
Бензиловый спирт
Ацетилцистеин
Маннит
1 н. раствор гидроксида натрия
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

До настоящего времени неизвестно.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.
Для защиты от воздействия света хранить во внешней упаковке (картонная коробочка).

6.5 Вид и содержимое упаковки

Прозрачный бесцветный раствор для внутримышечных инъекций в 3-мл ампуле прозрачного бесцветного стекла с точкой белого или почти белого цвета, отмечающей место разлома ампулы, 5 ампул в картонной коробочке с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации препарата и другие указания по обращению с ним

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

6.7. Условия отпуска

Лекарственный препарат отпускается по рецепту.

7. ИНФОРМАЦИЯ О ДЕРЖАТЕЛЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЕ**ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:**

Германия
Берлин-Хеми АГ
Глиникер Вег 125
12489 Берлин
Тел.: +49 (0)30 6707-0

7.1. Представитель Держателя Регистрационного Удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Беларусь.

АО «Berlin-Chemie AG» (ФРГ) представительство в Республике Беларусь, ул. Замковая 27, офис 2, г. Минск, 220004, Республика Беларусь.

Тел: 2702680, 2702681.

e-mail: bc-bel-minsk@berlin-chemie.com

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

3919/99/04/09/15/16/20/22

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата последней перерегистрации: 27.08.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

ММ.ГГГГ