

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Наклофен раствор для инъекций 75 мг/3 мл

НД РБ

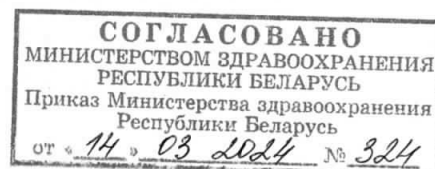
7844 - 2021

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора для инъекций содержит 25 мг диклофенака натрия. 3 мл раствора для инъекций (1 ампула) содержит 75 мг диклофенака натрия.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

- бензиловый спирт: 120 мг/3 мл раствора;
- натрий: 0,29736 ммоль/3 мл раствора;
- натрия метабисульфит: 3 мг/3 мл раствора.
- пропиленгликоль: 630 мг/3 мл раствора.



Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор, практически свободный от частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Заболевания, при лечении которых необходим противовоспалительный и/или анальгезирующий эффект.

- Воспалительные ревматические заболевания: ревматоидный артрит, спондилоартрит, хронический идиопатический ювенильный артрит, другие артриты.
- Дегенеративный ревматизм суставов и позвоночника: анкилозирующий спондилит; артроз.
- Микрористаллические артриты: подагра и псевдоподагра.
- Внесуставной ревматизм: периартрит, бурсит, миозит, тендинит, синовит.
- Другие воспалительные и болезненные состояния опорно-двигательного аппарата

Как анальгетик, Наклофен применяется при травмах мягких тканей, различных стоматологических процедурах, после операций, при тяжелых приступах мигрени, почечных и печеночных коликах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозу следует подбирать индивидуально. Нежелательные реакции могут быть минимизированы при использовании минимальной эффективной дозы в течение наименьшего периода, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел 4.4 «особые указания и меры предосторожности при применении»). Наклофен раствор для инъекций не следует применять более двух дней. При необходимости лечение можно продолжить другими формами препарата (кишечнорастворимые таблетки, таблетки пролонгированного действия, капсулы, суппозитории).

Каждая ампула предназначена только для однократного применения. Раствор должен быть использован сразу же после открытия ампулы. Любое неиспользованное содержимое должно быть утилизировано.

Внутримышечная инъекция

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

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

Доза обычно составляет одну ампулу 75 мг в сутки путем глубокой инъекции в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы с соблюдением правил асептики. В тяжелых случаях (например, колики) суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг, между которыми соблюдают интервал в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы одну ампулу 75 мг можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака натрия (например, таблетки или суппозиториями) до общей максимальной суточной дозы 150 мг.

При приступах мигрени имеющийся клинический опыт ограничен применением следующим образом: лечение начинают как можно раньше назначением 1 ампулы 75 мг, при необходимости лечение продолжают суппозиториями в тот же день в дозе до 100 мг. Суммарная доза в первый день не должна превышать 175 мг. Нет данных о применении диклофенака натрия более 1 дня при мигрени. Если необходимо продолжить лечение в последующие дни, следует ограничиться применением суппозиториев в суточной дозе до 150 мг, разделенной на несколько разовых доз.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Наклофен противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Наклофена у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Наклофен противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Наклофена у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

Дети

Дозировка Наклофена раствора для инъекций не подходит для применения у детей в возрасте до 18 лет.

Пожилые пациенты (в возрасте 65 и старше)

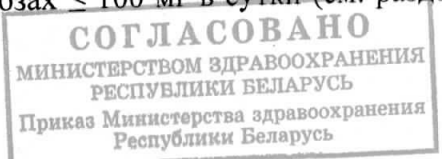
Для пожилых пациентов обычно не требуется корректировка начальной дозы. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

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

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или неконтролируемой гипертонией терапия препаратом Наклофен, как правило, не рекомендуется. При необходимости препарат назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или

7844 - 2021

со значительными факторами риска их развития только после тщательной оценки, если лечение было начато раствором для инъекций Наклофен, оно продолжается другими формами препарата (кишечнорастворимыми таблетками, таблетками пролонгированного действия, капсулами, суппозиториями) не более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки (см. раздел 4.4).



Способ применения

Внутримышечное введение.

Не рекомендуется смешивать с другими лекарствами в одном шприце.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к диклофенаку, метабисульфиту натрия, или другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак противопоказан пациентам, у которых повышенная чувствительность к салицилатам или другим ингибиторам синтеза простагландинов проявляется в виде бронхиальной астмы, крапивницы или ринита.
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин/1,73м²).
- Установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- У пациентов с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, антикоагуляции, неполного гемостаза, нарушений гемопоэза или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения).
- Последний триместр беременности (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на желудочно-кишечный тракт

При приеме НПВП, включая диклофенак, отмечались желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации, иногда со смертельным исходом, которые наблюдались независимо от периода лечения и сопровождались/не сопровождались проявлением симптомов и серьезными желудочно-кишечными нарушениями в анамнезе. Как правило, они имеют более серьезные последствия у пожилых людей. Если язва или желудочно-кишечное кровотечение возникли у пациентов, получающих диклофенак, лекарственное средство должно быть отменено. Как и при приеме других НПВП, включая диклофенак, необходимо медицинское наблюдение, особенно следует проявлять осторожность при назначении диклофенака у пациентов с симптомами, свидетельствующими о желудочно-кишечных нарушениях, пациентам, имеющим язвы желудка или кишечника, кровотечения или перфорации в анамнезе (см. раздел 4.8).

Риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации повышается с увеличением дозы НПВП, особенно, у пациентов с язвой в анамнезе, осложненной кровоизлиянием или перфорацией (см. раздел 4.3), а также у пожилых людей. У пожилых пациентов отмечается более высокая частота возникновения нежелательных реакций при приеме НПВП, особенно желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, иногда со смертельным исходом.

Для снижения риска ЖКТ токсичности у пациентов с язвенными заболеваниями в анамнезе (осложненными кровотечениями или перфорациями) и у пожилых пациентов, лечение необходимо начинать с наименьшей эффективной дозы препарата.

Данным пациентам, а также пациентам, принимающим лекарственные средства, содержащие ацетилсалициловую кислоту в низких дозах, или другие препараты, которые могут увеличить риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, необходимо рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии с протекторными лекарственными средствами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы) (см. ниже и раздел 4.5).

Пациенты, особенно пожилые, должны сообщать врачу о любых проявлениях необычных абдоминальных симптомов (особенно о ЖКТ кровотечении) особенно на начальных этапах лечения. С осторожностью необходимо назначать Наклофен пациентам, одновременно принимающим лекарственные средства, которые могут увеличивать риск возникновения кровотечений и язв, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (такие как варфарин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромбоцитарные средства (такие как аспирин) (см. раздел 4.5).

Тщательное медицинское наблюдение необходимо пациентам, страдающим язвенным колитом или болезнью Крона, т. к. течение данных заболеваний может усугубиться (см. раздел 4.8).

НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза. Тщательное медицинское наблюдение и осторожность рекомендуется при использовании диклофенака после желудочно-кишечной хирургии.

Влияние на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы

Результаты клинических испытаний и эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске артериальных тромбоэмболических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта), связанных с использованием диклофенака, особенно в высокой дозе (150 мг в день) и при длительном лечении.

Пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак назначается только после тщательного обследования.

Риск сердечно-сосудистых событий зависит от дозы и длительности лечения диклофенаком, следовательно, необходимо использовать наименьшую эффективную дозу, наименьшую продолжительность лечения. В зависимости от облегчения симптомов и состояния пациента дозы препарата следует периодически пересматривать.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое раствором для инъекций, продолжается другими формами препарата более 4 недель – только в дозе ≤ 100 мг в сутки.

Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу в подобных случаях.

Гематологические эффекты

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

Как и другие НПВП, диклофенак может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать пациентов с нарушениями в системе гемостаза.

Респираторные эффекты (астма в анамнезе)

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (т.е. носовые полипы), хронической обструктивной болезнью легких (особенно, связанные с аллергическим ринитом или имеющие похожие симптомы) реакции на НПВП, такие как обострения астмы, отек Квинке или крапивница, встречаются чаще. Поэтому таким пациентам

рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Влияние на печень

Тщательное медицинское наблюдение необходимо пациентам с нарушениями функции печени, т.к. их состояние может ухудшаться.

Во время терапии диклофенаком, так же как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии диклофенаком в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевания печени, а также в том случае, если возникают другие побочные явления (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), диклофенак следует отменить. Гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

Осторожность необходима при назначении диклофенака больным печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы острой порфирии.

Влияние на кожу и подкожную клетчатку

При приеме НПВП очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Наклофен следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности.

Как и при приеме других НПВП, у пациентов, ранее не принимавших препарат, в редких случаях могут возникнуть, аллергические реакции, в том числе анафилактические / анафилактоидные реакции на диклофенак. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Куниса, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникающую в связи с аллергической реакцией на диклофенак.

Влияние на функцию почек

При приеме НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков. Особую осторожность следует проявлять у больных с нарушением сердечной или почечной функции, пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, при назначении пожилым пациентам, больным, получающим сопутствующую терапию в виде диуретиков или лекарственных средств, которые могут существенно повлиять на функцию почек и пациентов со значительным истощением внеклеточного объема, связанного с различными причинами, например, до или после серьезной операции (см. раздел 4.3). При назначении диклофенака рекомендуется регулярный контроль функции почек. Отмена терапии обычно сопровождается нормализацией их функций.

Реакции в месте инъекции

Сообщалось о реакциях в месте инъекции после внутримышечного введения диклофенака, включая некроз в месте инъекции и медикаментозную эмболию кожи, известную как синдром Николау (особенно после непреднамеренной подкожной инъекции). При внутримышечном введении диклофенака следует выбирать подходящую иглу и соблюдать технику проведения инъекции (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

Исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Взаимодействие с НПВП

Необходимо избегать одновременного назначения Наклофена и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных побочных эффектов.

Маскирование инфекции

7844 - 2021

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

Информация о вспомогательных веществах

3 мл раствора (одна ампула) содержит 120 мг *бензилового спирта*.

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Большие объемы должны применяться с осторожностью и только при необходимости, особенно у беременных и кормящих матерей и у лиц с нарушениями функций печени и почек по причине риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз).

Метабисульфит может редко вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Наклофен содержит менее 1 ммоль (23 мг) *натрия*, т.е. фактически без содержания натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Индукторы CYP2C9: следует соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, с рифампицином), которые могут привести к значительному снижению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Сильнодействующие ингибиторы CYP2C9: Рекомендуется с осторожностью применять диклофенак с мощными ингибиторами CYP2C9 (например, вориконазол), т.к. может произойти значительное увеличение максимальной концентрации в плазме и воздействия диклофенака вследствие ингибирования его метаболизма.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Влияние диклофенака на другие лекарственные средства

Литий: совместный прием может повысить плазменную концентрацию лития. Поэтому рекомендован контроль уровня сывороточного лития.

Дигоксин: совместный прием может повысить плазменную концентрацию дигоксина. Поэтому рекомендован контроль уровня сывороточного дигоксина.

Диуретики и антигипертензивные препараты: Подобно другим НПВП, совместный прием диклофенака с мочегонными или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного эффекта. Поэтому, при сочетании данных лекарственных средств следует проявлять осторожность, особенно, у пожилых пациентов, а также необходим периодический контроль артериального давления. После начала сопутствующей терапии и периодически при ее дальнейшем продолжении в связи с повышенным риском развития нефротоксичности пациенты должны выпивать достаточное количество жидкости и контролировать функцию почек, особенно, при совместном приеме диуретиков и ингибиторов АПФ.

Циклоспорин и такролимус: диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса вследствие его влияния на простагландины почек. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем у пациентов, не принимающих циклоспорин или такролимус.

Препараты, которые, как известно, вызывают гиперкалиемию: сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с повышенным уровнем калия в плазме, поэтому его следует регулярно контролировать (см. раздел 4.4).

Хинолоновые антибиотики: имеются отдельные сообщения о судорогах, которые могут быть результатом одновременного применения хинолонов и НПВП.

Другие НПВП и кортикостероиды: Совместный прием диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может увеличить риск нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты и антиагреганты: Рекомендуется применять с осторожностью, т.к. совместный прием может увеличить риск кровотечения (см. раздел 4.4). Несмотря на то, что клинические исследования не выявили влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, имеются отдельные сообщения о повышении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Такие больные должны тщательно наблюдаться.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): Одновременный прием системных НПВП, в том числе диклофенака, и СИОЗС может повышать риск желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.4).

Противодиабетические препараты: Клинические исследования показали, что диклофенак не влияет на клинические эффекты пероральных противодиабетических средств. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о гипогликемическом и гипергликемическом эффектах, требующих изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. Поэтому при сопутствующей терапии в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль уровня глюкозы.

Имеются также отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном приеме диклофенака и метформина, особенно у пациентов с уже существующими почечными нарушениями.

Метотрексат: Следует соблюдать осторожность при применении НПВП, в том числе диклофенака, менее чем за 24 часа до или после применения метотрексата, поскольку концентрация метотрексата в плазме крови может повышаться наряду с усилением его токсического воздействия.

Фенитоин: При одновременном применении диклофенака с фенитоином может повыситься уровень фенитоина в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного действия.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

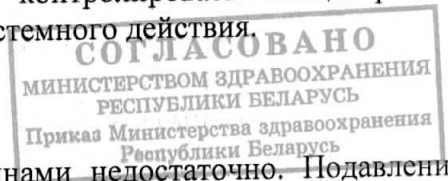
Беременность

Данных о применении диклофенака беременными женщинами недостаточно. Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и/или внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, развития сердечных пороков и гастрошизиса после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности, однако обобщенные данные являются неубедительными. Было показано, что диклофенак проникает через плацентарный барьер у людей.

Начиная с 20-й недели беременности применение диклофенака может вызвать маловодие, возникающее вследствие дисфункции почек плода. Это может произойти вскоре после начала лечения и обычно обратимо после прекращения лечения. Кроме того, поступали сообщения о сужении артериального протока после лечения во втором триместре, большинство из которых разрешалось после прекращения лечения. Поэтому диклофенак не следует назначать на протяжении первых двух триместров беременности, если только польза от его применения не превысит риски для плода. После приема диклофенака в течение нескольких дней, начиная с 20-й недели беременности, следует рассмотреть возможность родового наблюдения за маловодием и сужением артериального протока. Диклофенак следует отменить, если обнаружено маловодие или сужение артериального протока.

Как и для других НПВП, применение препарата на протяжении третьего триместра беременности противопоказано.

Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к нарушению имплантации эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы.



В репродуктивных исследованиях на животных не наблюдалось признаков тератогенного действия у мышей, крыс или кроликов, получавших диклофенак ежедневно в течение периода органогенеза в дозах примерно до 0,41, 0,41 и 0,81 раза соответственно от максимальной рекомендуемой дозы для человека (МРДЧ), несмотря на наличие токсичности для матери и плода.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Клинические аспекты

Нежелательные реакции у плода на лекарства

Преждевременное закрытие артериального протока плода

Как и другие НПВП, прием диклофенака в третьем триместре беременности противопоказан из-за возможного преждевременного закрытия артериального протока у плода и легочной гипертензии.

Маловодие/почечная недостаточность плода

Риск почечной недостаточности плода с последующим олигогидрамнионом наблюдался при применении НПВП (включая диклофенак), начиная с 20-ой недели беременности. Если прием НПВП необходим с 20-ой недели беременности до конца 2-ого триместра, следует применять минимальные эффективные дозы в минимально возможный период времени (см. раздел 4.2). Если лечение диклофенаком продолжается более 48 часов, следует проводить антенатальный мониторинг олигогидрамниона. При обнаружении маловодия, следует прекратить прием диклофенака.

У матери и у плода/новорожденного возможно удлинение времени кровотечения. Антиагрегационный эффект может возникнуть даже после приема очень низких доз диклофенака. При приеме диклофенака в конце беременности возможно развитие слабости родовой деятельности и увеличение продолжительности родов.

Опубликованные исследования и постмаркетинговые отчеты описывают использование НПВП матерями примерно на 20-й неделе беременности или позже во время беременности, связанное с почечной недостаточностью плода, приводящей к маловодию. Эти неблагоприятные исходы наблюдаются в среднем через несколько дней или недель после начала лечения, хотя редко сообщалось о маловодии уже через 48 часов после начала приема НПВП. Во многих случаях, но не во всех, уменьшение амниотической жидкости было преходящим и обратимым после прекращения приема препарата.

Кормление грудью

Как и другие НПВП, незначительное количество диклофенака выделяется с грудным молоком. Таким образом, не следует применять диклофенак во время грудного вскармливания во избежание нежелательных эффектов у ребенка.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке у одной кормящей матери, получавшей перорально диклофенак натрия в дозе 150 мг/сут. Расчетная доза, принимаемая младенцем, потребляющим грудное молоко, эквивалентна 0,03 мг/кг/день.

Фертильность

Женская фертильность

Как и другие неселективные НПВП, применение диклофенака натрия может приводить к нарушению женской фертильности, и не рекомендовано женщинам при попытках зачать ребенка. У женщин, испытывающих трудности зачатия, или с предположительным диагнозом бесплодия, лечение диклофенаком натрия необходимо прекратить.

В ходе клинических исследований на животных было выявлено, что применение НПВП (включая диклофенак) ингибирует овуляцию у кроликов и имплантацию и плацентацию у крыс, а также приводит к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. Дозы диклофенака, токсичные для материнского организма, ассоциировались с дистоцией, затянувшейся беременностью, ухудшением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития у крыс. Незначительное влияние диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также внутриутробное сужение артериального протока являются фармакологическими эффектами класса ингибиторов синтеза простагландина.

Мужская фертильность

Данных о влиянии диклофенака на мужскую фертильность у человека нет. Диклофенак, вводимый самцам и самкам крыс в дозе 4 мг/кг/день (примерно в 0,16 раза выше МРДЧ на основе сравнения площади поверхности тела), не влиял на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Наклофен обладает незначительным или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами и машинами.

Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, головокружение, сонливость и/или другие нежелательные эффекты со стороны ЦНС при приеме диклофенака, не должны управлять автомобилем или работать с опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, возникающие при лечении диклофенаком натрия, классифицируются в соответствующие группы в зависимости от частоты возникновения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).



Следующие нежелательные эффекты включают явления, связанные с введением диклофенака натрия раствора для инъекций и других лекарственных форм диклофенака при условии краткосрочного и длительного применения.

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь, перфорация, иногда со смертельным исходом, чаще наблюдаются у пожилых людей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- Очень редкие: анемия (в том числе гемолитическая и апластическая), тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

- Редкие: реакции гиперчувствительности, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая гипотензию, шок);
- Очень редкие: ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические расстройства

- Очень редкие: дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

- Частые: головная боль, головокружение;
- Редкие: сонливость;
- Очень редкие: парестезии, ухудшение памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, нарушение вкуса, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органов зрения

- Очень редкие: нарушение зрения, нечеткое зрение, диплопия.

Нарушения со стороны органов слуха и системы лабиринта

- Частые: вертиго;
- Очень редкие: тиннитус, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца

- Нечастые: инфаркт миокарда, сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность*;
- Неизвестные: синдром Коуниса.

Нарушения со стороны сосудистой системы

- Очень редкие: артериальная гипертензия, васкулит.



7844 - 2021

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- Редкие: астма (в том числе одышка);
- Очень редкие: пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Частые: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия;
- Редкие: Гастрит, желудочно-кишечные кровотечения, кровавая рвота, мелена, геморрагическая диарея, гастроинтестинальная язва с или без кровотечения или перфорации, которая может привести к перитониту;
- Очень редкие: Колит (в том числе геморрагический, обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (в том числе язвенный), глоссит, нарушения со стороны пищевода, стриктуроподобные изменения тонкой кишки, панкреатит.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

- Частые: повышение уровня трансаминаз;
- Редкие: желтуха, гепатит, нарушение функции печени;
- Очень редкие: молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, гепатонекроз.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

- Частые: сыпь;
- Редкие: крапивница;
- Очень редкие: буллезные реакции, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, реакции фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Частые: задержка жидкости, отеки
- Очень редкие: острая почечная недостаточность, гематурия, тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечный папиллярный некроз, протеинурия.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

- Частые: реакция в месте введения инъекции, боль в месте введения, уплотнение в месте инъекции;
- Редкие: отек, некроз в месте инъекции.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Нежелательные лекарственные реакции из пострегистрационного опыта применения (частота неизвестна)

Следующие нежелательные лекарственные реакции были получены в ходе пострегистрационного применения диклофенака. Так как сообщения об этой реакции спонтанны, а точное количество пациентов в выборке не установлено, невозможно достоверно оценить частоту их возникновения, и поэтому частота их возникновения классифицируется как «неизвестно».

Таблица 1 Нежелательные лекарственные реакции, полученные в ходе пострегистрационного применения (частота неизвестна)

Реакции в месте введения	Медикаментозная эмболия сосудов кожи (синдром Николау)
--------------------------	--

Описание отдельных побочных эффектов

Артериотромботические явления

На основании данных клинического исследования и эпидемиологических данных можно предположить, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг ежедневно), в

течение длительного периода времени может быть связано с незначительным повышением риска развития тромбоза артерий (например, риск развития инфаркта миокарда или инсульта).

Зрительные нарушения

Нарушения зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные эффекты для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможным механизмом возникновения является ингибирование синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушают регуляцию кровотока сетчатки, вызывая возможные зрительные нарушения. Если такие нарушения возникают во время лечения диклофенаком, для исключения других возможных причин их возникновения следует провести офтальмологическое обследование.

Если возникли серьезные нежелательные эффекты, лечение должно быть прекращено.

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Нет типичной клинической картины при передозировке диклофенаком. Передозировка может вызвать такие симптомы, как рвота, желудочно-кишечные кровотечения, диарея, головокружение, шум в ушах или судороги. В случае выраженного отравления – острая почечная недостаточность, возможно поражение печени.

Лечебная тактика острого отравления НПВП, включая диклофенак, состоит из поддерживающей и симптоматической терапии. Поддерживающая и симптоматическая терапия должна проводиться при таких осложнениях как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, угнетение дыхания. Специальные меры, такие как, форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, вероятно, не будут иметь должного эффекта в ликвидации НПВП, включая диклофенак, в связи с высоким связыванием с белком и экстенсивным метаболизмом. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Наклофен содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Угнетение биосинтеза простагландинов, продемонстрированное в экспериментах, считается основным механизмом его действия. Простагландины играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки.

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, что достигаются при лечении пациентов, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Клиническая эффективность

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и обезболивающее свойства диклофенака обуславливают клинический ответ, который характеризуется существенным снижением признаков и симптомов заболевания: боли в состоянии покоя и во время движения, утренней ригидности и отеков суставов, а также заметно улучшение функций суставов.

Диклофенак оказывает выраженный обезболивающий эффект при умеренных и тяжелых болях неревматического происхождения. Обезболивающее действие начинает проявляться через 15-30 минут после применения.

Препарат продемонстрировал также существенное влияние при приступах мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях при наличии воспаления диклофенак быстро облегчает спонтанные боли и боли во время движения и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если препарат применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли, диклофенак существенно уменьшает потребность в них.

Диклофенак раствор для инъекций особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, болевого синдрома вследствие воспаления неревматического происхождения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение.

Максимальная концентрация в плазме достигается через полчаса. Более 99 % диклофенака связывается с белками плазмы, преимущественно альбумином.

Диклофенак поступает в синовиальную жидкость, где достигает концентрации от 60 до 70 % от значения в плазме. Через промежуток времени от 3 до 6 часов концентрация активного вещества и его метаболитов в синовиальной жидкости выше, чем в плазме. Диклофенак более медленно выводится из синовиальной жидкости, чем из плазмы.

Метаболизм и выведение.

Биологический период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1-2 ч. При легкой степени почечной или печеночной дисфункции он остается неизменным.

Диклофенак практически полностью метаболизируется в печени, главным образом путем гидроксилирования и метоксилирования.

Около 70 % дозы препарата выводится с мочой в виде фармакологически неактивных метаболитов. В неизменном виде выводится только 1 % диклофенака. Оставшаяся часть метаболитов выводится с желчью и фекалиями.

У пожилых пациентов абсорбция, распределение, метаболизм и выведение препарата значительно не изменяются.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности с острыми и многократными дозами, а также исследований генотоксичности, мутагенности и канцерогенной диклофенака не выявили каких-либо доказательств особой опасности для человека в предполагаемых терапевтических дозах.

Повышенная частота лимфом (тимус) у мышей и подкожных фибром, фиброаденом (молочная железа) или С-клеточных аденом (щитовидная железа) у крыс находилась в пределах исторического контрольного диапазона лаборатории для используемой линии животных и считается произошло случайно.

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождалась нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на обезьянах. Предположительно, это вторичные реакции на язвы желудочно-кишечного тракта. В двухлетнем исследовании у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических окклюзий сосудов в сердце.

Репродуктивная токсичность

Дополнительные исследования показывают, что при повторных пероральных дозах у крыс (> 1 мг/кг массы тела) диклофенак вызывает эффекты, влияющие на фертильность (более низкий уровень тестостерона и снижение веса придатка яичка и яичек в связи с гистопатологическими изменениями). Подобные эффекты также наблюдались в поколении F1 после доз $\geq 1,25$ мг/кг в исследовании двух поколений. У собак ежедневные подкожные дозы

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

диклофенака натрия в дозе 2 мг/кг приводили к увеличению количества сперматид. Дальнейшие исследования описывают снижение частоты спариваний у самок крыс после повторной дозы диклофенака $\geq 0,5$ мг/кг. По этой причине нельзя исключать влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность.

Диклофенак проникает через плацентарный барьер у грызунов. Введение НПВП (включая диклофенак) подавляло овуляцию у кроликов, имплантацию и плаценту у крыс и приводило к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. Токсичные для матери дозы диклофенака были связаны с дистоцией, продлением беременности, снижением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития у крыс. Незначительные эффекты диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также закрытие артериального протока в утробе матери являются фармакологическими эффектами этого класса ингибиторов простагландинсинтетазы (см. «Противопоказания» и «Беременность/Кормление грудью»).

В исследовании на мышах тератогенность (волчья пасть) наблюдалась при дозе токсичности для материнского организма 4 мг/кг. У крыс и кроликов дозы до уровня материнской токсичности не вызывали тератогенных эффектов. Задержка окостенения и снижение веса плода в исследовании на кроликах были единственными изменениями, наблюдаемыми в этих исследованиях.

При дозах, токсичных для матери, перинатальное и постнатальное развитие потомства было нарушено (фертильность, см. выше, а также масса тела при рождении и задержка послеродового роста).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, пропиленгликоль, натрия метабисульфит, натрия гидроксид, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

5 ампул, содержащих 3 мл раствора для инъекций, в пластиковом блистере.

1 блистер в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

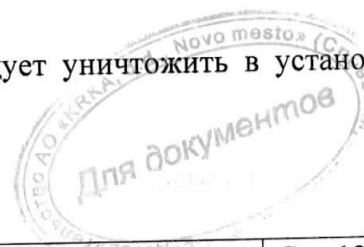
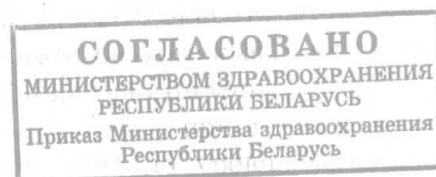
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

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

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.



7844 - 2021

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

