

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДИКЛОФЕНАК

Торговое наименование: Диклофенак

Международное непатентованное наименование: диклофенак

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав

Состав на 1 мл препарата: *действующее вещество:* диклофенак натрия 25,0 мг;
вспомогательные вещества: бензиловый спирт, натрия метабисульфит, маннитол, натрия гидроксид, пропиленгликоль, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный от бесцветного до слабо-желтого цвета раствор со слабым характерным запахом бензилового спирта.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)
Код АТХ: M01AB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Диклофенак обладает выраженными анальгезирующими, жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Незбирательно угнетая циклооксигеназу 1 и 2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления. При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее действие диклофенака способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов, что улучшает функциональное состояние сустава. При травмах, в послеоперационном периоде диклофенак уменьшает болевые ощущения и воспалительный отек.

Фармакокинетика

Всасывание

Время достижения максимальной концентрации при внутримышечном применении в дозе 75 мг - 15-30 мин, величина максимальной концентрации - 1,9-4,8 (в среднем 2,7) мкг/мл. Спустя 3 ч после введения плазменные концентрации составляют в среднем 10 % от максимальной.

Распределение

Связь с белками плазмы крови - более 99 % (большая часть связывается с альбуминами). Объем распределения - 550 мл/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2-4 ч позже, чем в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составляет 3-6 ч. Через 2 ч после достижения максимальной концентрации в плазме концентрация диклофенака в синовиальной жидкости выше, чем в плазме, и ее значения остаются более высокими на протяжении периода времени до 12 ч.

Метаболизм

Метаболизм происходит в результате многократного или однократного гидроксилирования и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9 цитохрома P450. Фармакологическая активность метаболитов ниже, чем диклофенака.

Выведение

Системный клиренс составляет 350 мл/мин. Период полувыведения из плазмы - 2 ч. 65 % введенной дозы выводится в виде метаболитов почками; менее 1% выводится в неизменном виде, остальная часть дозы выводится в виде метаболитов с желчью.

Диклофенак проникает в грудное молоко.

Фармакокинетика у отдельных групп больных

У больных с *выраженной почечной недостаточностью* (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) увеличивается выведение метаболитов с желчью, при этом увеличения их концентрации в крови не наблюдается.

У больных с *хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени* фармакокинетические параметры диклофенака не изменяются.

Показания к применению

Для кратковременного симптоматического лечения болей различного генеза умеренной интенсивности:

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата:
ревматоидный, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева); подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника (в т. ч. с радикулярным синдромом);
- люмбаго, ишиас, невралгия;
- альгодисменорея, воспалительные процессы органов малого таза, в т. ч. аднексит;
- посттравматический болевой синдром, сопровождающийся воспалением;

- почечная колика;
- послеоперационная боль.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим НПВП или вспомогательным компонентам), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения, кровотечения из ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в острый период, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, гиперкалиемия; бронхообструкция, ринит, крапивница, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП (в т. ч. в анамнезе); нарушение кроветворения, нарушения гемостаза (в т. ч. гемофилия), беременность, детский возраст (до 18 лет), период грудного вскармливания, период после проведения аортокоронарного шунтирования, подтвержденная хроническая сердечная недостаточность (II-IV функционального класса по классификации NYHA), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания; неконтролируемая артериальная гипертензия.

С осторожностью

Анемия, бронхиальная астма, подтвержденная хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA, артериальная гипертензия, отечный синдром, печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), дислипидемия, гиперлиппротеинемия, сахарный диабет, курение, воспалительные заболевания кишечника, состояние после обширных хирургических вмешательств, печеночная порфирия, пожилой возраст, дивертикулит, системные заболевания соединительной ткани, эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ вне обострения. Анамнестические данные о развитии язвенного заболевания ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания.

Одновременная терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикоидами (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых тромбозов (в том числе инфарктов миокарда и инсультов). Следует соблюдать осторожность у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (в т.ч. с носовыми полипами), хронической обструктивной болезнью легких,

хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно ассоциированными с аллергическими ринитоподобными симптомами).

Способ применения и дозы

С целью снижения риска развития нежелательных явлений препарат рекомендуется применять в минимальной эффективной дозе в течение самого короткого периода времени, необходимого для облегчения симптомов.

Для того, чтобы избежать повреждения нерва или других тканей в месте введения следует точно соблюдать инструкцию по проведению внутримышечной инъекции.

Инъекционный раствор вводится **глубоко внутримышечно** (в верхний наружный квадрант ягодичной области). Разовая доза для взрослых - 75 мг (1 ампула). При необходимости возможно повторное введение, но не ранее, чем через 12 часов. Вторая инъекция должна проводиться в противоположную ягодичную область.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Диклофенак раствор для внутримышечного введения составляет 150 мг. Длительность использования не более 2 дней, при необходимости далее переходят на пероральное, либо ректальное применение диклофенака.

Одну ампулу 75 мг препарата можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, суппозитории ректальные), при этом следует обратить внимание на то, что максимальная суточная доза диклофенака не должна превышать 150 мг.

Побочное действие

Критерии оценки частоты побочных реакций: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (в т.ч. гемолитическая и апластическая анемия), агранулоцитоз. *Нарушения со стороны иммунной системы:* редко - гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотензию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

Нарушения психики: очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

Нарушения со стороны нервной системы, часто - головная боль, головокружение; редко - сонливость, усталость; очень редко - парестезии, расстройства памяти, судороги, ощущение тревоги, тремор, асептический менингит, расстройства вкуса, цереброваскулярные нарушения;

частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, слабость.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко - зрительные нарушения, нечеткость зрения, диплопия; частота неизвестна - неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго; очень редко - шум в ушах, расстройство слуха.

Нарушения со стороны сердца: очень редко - сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко - артериальная гипертензия, гипотензия, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко - бронхиальная астма (включая одышку); очень редко - пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, абдоминальная боль, вздутие живота, анорексия; редко - гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, кровавая рвота, мелена, диарея с примесью крови, язвы желудка и/или кишечника, сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением или перфорацией (в ряде случаев с фатальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста); очень редко - колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, поражение пищевода, диафрагмоподобный стеноз кишечника, панкреатит; частота неизвестна - ишемический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушение функции печени; очень редко - молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; редко - крапивница; очень редко - буллезная сыпь, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, алопеция, реакции фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей, очень редко - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия. интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, инфильтрат в месте инъекции, редко - отек, некроз в месте введения.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: очень редко - импотенция.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диклофенак, особенно в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении, может

приводить к повышению риска возникновения артериальной тромбоэмболии (например, инфаркта миокарда или инсульта).

Передозировка

Симптомы:

Рвота, кровотечение из ЖКТ, диарея, головокружение, головная боль, шум в ушах, судороги, одышка, помутнение сознания. При значительной передозировке - острая почечная недостаточность, гепатотоксическое действие.

Лечение:

Специфического антидота не существует. Лечение - симптоматическое, направленное на устранение артериальной гипотензии, нарушения функции почек, судорог, раздражения ЖКТ, угнетения дыхания.

Форсированный диурез и гемодиализ малоэффективны (вследствие значительного связывания с белками плазмы крови и интенсивным метаболизмом).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты лития, дигоксин: диклофенак может повышать концентрации лития и дигоксина в плазме крови; при одновременном применении рекомендуется проводить мониторинг концентрации лития и дигоксина в плазме.

Диуретики и гипотензивные препараты: диклофенак, как и другие НПВП, может снижать гипотензивное действие диуретических и антигипертензивных препаратов. Пациентам, особенно пожилого возраста, эти комбинации необходимо назначать с осторожностью и регулярно контролировать артериальное давление. Пациенты должны быть адекватно гидратированы. После начала и периодически во время лечения, особенно при одновременном назначении диуретических средств и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), необходимо контролировать функцию почек из-за повышенного риска нефротоксичности.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию: одновременное применение диклофенака с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может приводить к повышению концентрации калия в сыворотке крови (в случае применения такой комбинации лекарственных средств данный показатель следует регулярно контролировать).

Антикоагулянты и антиагреганты: хотя в клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, имеются сообщения о повышении риска кровотечений у пациентов, принимавших одновременно диклофенак и эти препараты. В случае такого сочетания лекарственных средств рекомендуется регулярное и тщательное наблюдение

за пациентами. Как и другие НПВП диклофенак в высоких дозах может обратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов.

НПВП и кортикостероиды: одновременное системное применение диклофенака и других НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), или кортикостероидов может повышать риск побочных эффектов (желудочно-кишечных кровотечений и изъязвлений); следует избегать одновременного применения двух и более НПВП.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение диклофенака и препаратов из группы СИОЗС повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Гипогликемические препараты, в клинических исследованиях установлено, что при совместном применении диклофенак не влияет на эффективность гипогликемических препаратов. Однако известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях как гипогликемии, так и гипергликемии, что требовало изменения дозы гипогликемических препаратов во время терапии диклофенаком. Поэтому во время совместного применения диклофенака и гипогликемических препаратов рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы крови.

Метотрексат: необходима осторожность при назначении диклофенака менее чем за 24 ч до или через 24 ч после приема метотрексата, т.к. в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови (вследствие снижения почечного клиренса) и усиливаться его токсическое действие.

Циклоспорин: влияние диклофенака на синтез простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина. Поэтому применяемые дозы диклофенака должны быть ниже, чем у пациентов, не применяющих циклоспорин.

Такролимус: возможно повышение нефротоксичности при одновременном применении с диклофенаком.

Антибактериальные средства - производные хинолона: имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов (в т. ч. не имеющих в анамнезе указаний на эпилепсию или судороги), получавших одновременно хинолоновые производные и НПВП.

Фенитоин: при одновременном применении фенитоина и диклофенака необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного воздействия.

Колестипол и колестирамин: данные препараты могут замедлять или уменьшать абсорбцию диклофенака, поэтому рекомендуется принимать диклофенак по меньшей мере за один час до или через 4-6 часов после приема колестипола или колестирамина. *Сердечные гликозиды:* одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может вызвать обострение

сердечной недостаточности, привести к снижению скорости клубочковой фильтрации и повышению концентрации сердечных гликозидов в плазме крови.

Мифепристон: НПВП не следует применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона в связи с возможным снижением эффекта мифепристона.

Сильные ингибиторы изофермента CYP2C9: следует соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака и сильных ингибиторов изофермента CYP2C9 (таких как вориконазол) из-за возможного значительного увеличения концентрации диклофенака в плазме вследствие ингибирования его метаболизма.

Особые указания

Риск развития побочных реакций при применении диклофенака возрастает при увеличении дозы и длительности лечения. С целью уменьшения риска возникновения нежелательных явлений препарат следует применять в минимальной эффективной дозе в течение наиболее короткого периода, необходимого для облегчения симптомов. При регулярном применении препарата следует периодически проводить оценку необходимости облегчения симптомов, ответ на проводимое лечение и своевременно корректировать дозу.

Поражение желудочно-кишечного тракта

При применении диклофенака отмечались такие явления как кровотечения или изъязвления/перфорации ЖКТ, в ряде случаев со смертельным исходом. Данные явления могут возникнуть в любое время при применении препаратов у пациентов с наличием или отсутствием предшествующих симптомов и серьезными желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе или без них. У пожилых пациентов подобные осложнения могут иметь серьезные последствия. При развитии у пациентов, получающих диклофенак, кровотечений или изъязвлений ЖКТ препарат следует отменить.

Для снижения риска токсического действия на ЖКТ пациентам с язвенным поражением ЖКТ, особенно осложненным кровотечением или перфорацией в анамнезе, а также у пожилых пациентов препарат следует применять в минимальной эффективной дозе. Пациентам с повышенным риском развития желудочно-кишечных осложнений, а также пациентам, получающим терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина), следует принимать гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы или мизопростол) или другие медицинские препараты для снижения риска нежелательного воздействия на ЖКТ.

Пациентам с поражением ЖКТ в анамнезе, особенно пожилым, необходимо сообщать врачу обо всех абдоминальных симптомах.

Пациенты с бронхиальной астмой

Обострение бронхиальной астмы (непереносимость НПВП/бронхиальная астма, провоцируемая приемом НПВП), отек Квинке и крапивница наиболее часто отмечаются у пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, носовыми полипами, хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими ринитоподобными симптомами). У данной группы пациентов, а также у пациентов с аллергией на другие препараты (сыпь, зуд или крапивница) при применении диклофенака следует соблюдать особую осторожность (готовность к проведению реанимационных мероприятий).

Кожные реакции

Такие серьезные дерматологические реакции как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях со смертельным исходом, на фоне применения диклофенака отмечались очень редко. Наибольшие риск и частота развития тяжелых дерматологических реакций отмечались в первый месяц лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, получающих диклофенак, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности препарат должен быть отменен.

В редких случаях анафилактические/анафилактоидные реакции могут развиваться у пациентов, не имеющих аллергии на диклофенак.

Воздействие на печень

Поскольку в период применения диклофенака может отмечаться повышение активности одного или нескольких печеночных ферментов, при длительной терапии препаратом в качестве меры предосторожности показан контроль функции печени. При сохранении и прогрессировании нарушений печеночной функции или возникновении признаков заболеваний печени, или других симптомов (например, эозинофилии, сыпи и т. п.), прием препарата необходимо отменить. Следует иметь в виду, что гепатит на фоне применения диклофенака может развиваться без продромальных явлений.

Воздействие на почки

На фоне терапии диклофенаком рекомендуется проводить контроль функции почек у пациентов с гипертонической болезнью, нарушениями функции сердца или почек, пожилых, пациентов, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на почечную функцию, а также у пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей плазмы крови любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Терапия НПВП, в т. ч. диклофенаком, в особенности длительная терапия и терапия с использованием высоких доз, может быть ассоциирована с небольшим возрастанием риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда в инсульт).

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курящим) следует назначать препарат только после тщательного рассмотрения и применять его с особой осторожностью, в самой низкой эффективной дозе при минимально возможной длительности лечения, поскольку риск возникновения тромботических осложнений возрастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. При длительной терапии (более 4 недель) суточная доза диклофенака у таких пациентов не должна превышать 100 мг. Следует периодически проводить оценку эффективности лечения и потребности пациента в симптоматической терапии, особенно в тех случаях, когда ее продолжительность составляет более 4 недель.

Пациент должен быть проинструктирован о незамедлительном обращении за медицинской помощью при появлении первых симптомов тромботических нарушений (например, боли в груди, чувства нехватки воздуха, слабости, нарушения речи). *Воздействие на систему кроветворения*

Диклофенак может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей. При длительном применении диклофенака рекомендуется проводить регулярные клинические анализы периферической крови.

Маскирование признаков инфекционного процесса

Противовоспалительное действие диклофенака может затруднять диагностику инфекционных процессов.

Применение одновременно с другими НПВП

Не следует применять диклофенак одновременно с другими НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 из-за риска увеличения нежелательных явлений.

Влияние на фертильность женщин

Диклофенак может оказывать отрицательное влияние на фертильность женщин, поэтому женщинам, желающим забеременеть, диклофенак применять не рекомендуется. У женщин, испытывающих трудности с зачатием (в т. ч. проходящих обследование), необходимо рассмотреть возможность прекращения применения диклофенака.

Входящий в состав препарата ***натрия метабисульфит*** редко может вызвать тяжелые

реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Информация для пациентов, соблюдающих диету с контролируемым содержанием натрия

Содержание натрия в одной ампуле (3 мл) препарата Диклофенак раствор для инъекций не превышает 1 ммоль (23 мг), т.е. практически «без натрия».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения диклофенака возникают зрительные нарушения, головокружение, сонливость, вертиго или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл.

По 3 мл препарата в ампулы бесцветного стекла I гидролитического класса. На ампулу краской коричневого цвета нанесены точка и кольцо.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

Контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Хемофарм А.Д., Сербия 26300 г. Вршац, Београдский путь бб, Сербия тел.: 13/803100, факс:

13/803424 *Организация, принимающая претензии* АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7 Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-

28 E-mail: med@stada.ru