

## **Состав**

*действующее вещество:* диклофенак в форме диклофенак натрия;

3 мл раствора содержат 75 мг диклофенака натрия (25 мг/мл);

*вспомогательные вещества:* N-ацетилцистеин, спирт бензиловый, манит (Е 421), натрия гидроксид, пропиленгликоль, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная или слегка желтоватый раствор практически без видимых частиц.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные средства. Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Код АТХ М01А В05.

## **Фармакодинамика**

Диклофенак натрия являются нестероидные соединением с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Основным механизмом действия этого вещества считается угнетение биосинтеза простагландинов, которые играют ведущую роль в возникновении воспаления, боли и жара.

Применение диклофенака способствует увеличению объема движений в пораженных суставах.

В опытах *in vitro* в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при лечении пациентов, диклофенак не угнетает биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Диклак оказывает также положительное влияние в случае приступов мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях с наличием воспаления Диклак облегчает боли при движении и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если диклофенак натрия применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли,

необходимость в них существенно уменьшается.

Диклак, раствор для инъекций, особенно необходим в начале лечения воспалительных и дегенеративных ревматических болезней и болевого состояния вследствие воспаления неревматического происхождения.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После введения 75 мг диклофенака натрия путем инъекции абсорбция начинается немедленно, а средняя максимальная концентрация в плазме крови, что составляет примерно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигается примерно за 20 минут. Величина абсорбции линейно зависит от дозы. В случае введения 75 мг диклофенака натрия путем инфузии в течение 2 часов средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет около 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л).

Более короткое время инфузии приводит к высшей максимальной концентрации в плазме, тогда как длительные инфузии приводят к плато концентрации, пропорциональной к показателю инфузии после 3-4 часов. После инъекции или приема желудочно-резистентных таблеток или применения суппозиториев концентрации в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней. После приема или ректального введения примерно половина абсорбированного диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»).

Площадь под концентрационной кривой (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после приема или ректального применения, так как в последнем случае примерно половина активной субстанции метаболизируется во время первого прохождения через печень. Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения. При соблюдении рекомендуемых интервалов дозирования накопления препарата не происходит.

### *Распределение*

99,7% диклофенака связывается с белками сыворотки крови, главным образом с альбуминами (99,4%). Объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак попадает в синовиальную жидкость, где максимальные концентрации устанавливаются через 2-4 часа после достижения пикового значения в плазме крови. Период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает

этот показатель и остается выше течение 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке у одной женщины, которая кормила грудью. Предполагаемое количество препарата, попадает в организм младенца с грудным молоком, эквивалентная 0,03 мг/кг/сут.

### *Метаболизм*

Метаболизм диклофенака происходит частично путем глюкуронизации исходной молекулы, но преимущественно за счет гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5-гидрокси-4 ", 5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак), большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов являются фармакологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем для диклофенака.

### *Выведение*

Общий системный клиренс диклофенака из плазмы крови составляет  $263 \pm 56$  мл/мин (среднее значение  $\pm$  SD). Терминальный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Четыре метаболиты, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения - 1-3 часа. Один метаболит, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак, имеет гораздо более длительный период полувыведения, однако фактически неактивным. Примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Менее 1% выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

### *Линейность/нелинейность*

Концентрация в плазме демонстрирует линейную зависимость от дозы.

### Специальные группы пациентов

*Пожилые пациенты.* Не наблюдалось никакой разницы в возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата. Однако у некоторых пациентов пожилого возраста после 15-минутной инфузии концентрация диклофенака в плазме крови была на 50% выше, чем это наблюдалось у молодых здоровых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушениями функции почек при соблюдении режима обычного дозирования накопления активной вещества не происходило.

В условиях клиренса креатинина менее 10 мл/мин теоретические уровни метаболитов в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью.

*Пациенты с заболеваниями печени.* У пациентов с хроническим гепатитом или циррозом кинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

## **Показания**

- Препарат при введении предназначен для лечения:
- воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, несуставного ревматизма;
- острых приступов подагры;
- почечной и билиарной колики;
- боли и отека после травм и операций;
- тяжелых приступов мигрени.

Препарат при введении в виде внутривенных инфузий предназначен для лечения или профилактики послеоперационной боли.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любым другим компонентам препарата.
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанная с предыдущим лечением нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).
- Активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующее язвенная болезнь/кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизоды установленной язвы или кровотечения).
- Активная форма язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.
- III триместр беременности.
- Как и другие НПВС, диклофенак также противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других НПВС провоцирует приступы бронхиальной астмы, бронхоспазма, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита/назальных полипов или симптомов, подобных аллергии.

- Воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит).
- Печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью), цирроз печени и асцит.
- Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- Высокий риск развития послеоперационных кровотечений, свертывания крови, нарушений гемостаза, гемопоэтических нарушений или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение постоперационной боли при аорто-коронарном шунтировании (или использования аппарата искусственного кровообращения).
- Ишемическая болезнь сердца у пациентов, имеющих стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда.
- Цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеют эпизоды преходящих ишемических атак.
- Заболевания периферических артерий.
- В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям.
- Только по внутривенного применения.
- Одновременное применение НПВП или антикоагулянта (в том числе низких доз гепарина).
- Наличие в анамнезе геморрагического диатеза, подтвержденная или подозреваемая цереброваскулярная кровотечения в анамнезе.
- Операции, связанные с высоким риском кровотечения.
- Бронхиальная астма в анамнезе.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 160 мкмоль/л).
- Гиповолемия или обезвоживания из любой причины.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались с применением препарата Диклак, раствора для инъекций и/или других лекарственных форм диклофенака.

*Литий.* При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Дигоксин.* При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг

уровня дигоксина в сыворотке крови.

*Диуретики и антигипертензивные средства.* Одновременное применение диклофенака натрия и других НПВП с диуретиками или антигипертензивными лекарственными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного действия. Таким образом, подобную комбинацию применяют с оговоркой, а пациентам, особенно лицам пожилого возраста, необходимо тщательно контролировать уровень артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и на регулярной основе после нее, особенно по диуретикам и ингибиторам АПФ вследствие увеличения риска нефротоксичности.

*Препараты, вызывающие гиперкалиемию.* Сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с увеличением уровня калия в сыворотке крови, поэтому мониторинг состояния пациентов следует проводить чаще.

*Другие НПВС и кортикостероиды.* Одновременное назначение диклофенака и других системных НПВС или кортикостероидов может повысить частоту побочных реакций со стороны пищеварительного тракта. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП.

*Антикоагулянты и антитромботические средства.* Рекомендуется принять меры предосторожности, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, принимающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Итак, для уверенности, что никакие изменения в дозировке антикоагулянтов не нужны, рекомендуется тщательный мониторинг состояния таких пациентов. Как и другие НПВС, диклофенак в высоких дозах может временно подавлять агрегацию тромбоцитов.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).*

Одновременное назначение системных НПВС и СИОЗС может повысить риск кровотечения в пищеварительном тракте.

*Противодиабетические препараты.* Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными гипогликемическими

средствами без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи как гипогликемического, так и гипергликемического влияния после введения диклофенака, требующих изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровня глюкозы в плазме крови, что является мерой предосторожности при сопутствующей терапии.

Также имеются отдельные сообщения о случаях метаболического ацидоза при одновременном применении с диклофенаком, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

*Препараты, стимулирующие ферменты, метаболизируют лекарственные средства.* Препараты, стимулирующие ферменты метаболизма, например рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*) и т.д., теоретически способны уменьшать концентрацию диклофенака натрия в плазме крови.

*Метотрексат.* Применение НПВС менее чем за 24 часа до или после приема метотрексата может приводить к повышению концентрации метотрексата и, соответственно, его токсических эффектов. Диклофенак может подавлять клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня метотрексата. Были зарегистрированы случаи серьезной токсичности, когда метотрексат и НПВС, включая диклофенак, применяли с интервалом в пределах 24 часов. Это взаимодействие опосредовано через накопление метотрексата в результате нарушения почечной экскреции при наличии НПВС.

*Циклоспорин и такролимус.* Диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса из-за влияния и простагландины почек. В связи с этим его следует применять в более низких дозах, чем больным, не получают циклоспорин или такролимус.

*Антибактериальные хинолоны.* Существуют отдельные данные про судороги, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС. Это может наблюдаться у пациентов как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе эпилепсий или судорог. Таким образом, следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении хинолонов пациентам, которые уже получают НПВС.

*Фенитоин.* При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови в связи с ожидаемым увеличением экспозиции фенитоина.

*Колестипол и колестирамин.* Эти препараты могут вызвать задержку или уменьшения всасывания диклофенака. Таким образом, рекомендуется назначать диклофенак по крайней мере за 1 час до или через 4-6 ч после применения колестипола/колестирамина.

*Сердечные гликозиды.* Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может усилить сердечную недостаточность, снизить ШКВ и повысить уровень гликозидов в плазме крови.

*Мифепристон.* НПВС не следует применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить его эффект.

*Мощные ингибиторы CYP2C9.* Осторожность рекомендуется при совместном назначении диклофенака с мощными ингибиторами CYP2C9 (например, вориконазолом), что может привести к значительному увеличению максимальной концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака вследствие угнетения его метаболизма.

*Индукторы CYP2C9.* Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например рифампицин). Это может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

## **Особенности применения**

### Общие

Желудочно-кишечные язвы, кровотечение или перфорация могут возникать в любое время во время лечения НПВС, независимо от селективности к ЦОГ-2 (ЦОГ-2), даже при отсутствии предупредительных симптомов или благоприятного анамнеза. Следует избегать применения препарата Диклак с системными НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за возможности развития дополнительных побочных эффектов.

Побочные эффекты можно минимизировать путем применения минимальной эффективной дозы в течение наименьшего возможного срока, необходимого для контроля симптомов.

Плацебо-контролируемые исследования выявили повышенный риск развития тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при применении определенных селективных ингибиторов ЦОГ-2. Непосредственная корреляция этого риска с селективностью отдельных НПВС к ЦОГ-1/ЦОГ-2 пока не установлена. Из-за отсутствия сопоставимых данных клинических исследований по долгосрочному лечению максимальными дозами диклофенака



возможность подобного повышенного риска не может быть исключена. При отсутствии таких данных перед применением диклофенака следует проводить тщательную оценку риска и пользы у пациентов с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца, инсульта, окклюзионными заболеваниями периферических артерий или значительными факторами риска (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение). Несмотря на этот риск, следует вводить минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного срока лечения.

Влияние НПВП на почки включает задержку жидкости с отеками и/или артериальной гипертензией. Поэтому диклофенак следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями сердечной функции и другими состояниями, которые вызывают задержку жидкости. Также следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих сопутствующие диуретики или ингибиторы АПФ или подвержены повышенному риску развития гиповолемии.

Последствия обычно более серьезные у пациентов пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата лицам пожилого возраста. В частности, для людей пожилого возраста со слабым здоровьем и для пациентов с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы. В случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений или язвы у пациентов, проходящих лечение препаратом Диклак, его применение следует прекратить.

Как и другие НПВС, Диклак благодаря своим фармакодинамическим свойствам может маскировать признаки и симптомы инфекции.

#### Влияние на пищеварительную систему

При применении всех НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений (рвота кровью, мелена), образование язвы или перфорации, которые могут быть летальными и наблюдаться в любое время в процессе лечения как с предупредительными симптомами, так и без них, а также при наличии в анамнезе серьезных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти явления обычно имеют более серьезные последствия у пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, получающих диклофенак, наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения или образования язвы, применение препарата необходимо прекратить.

Как и при применении всех НПВП, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение, особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, или с наличием язвы

желудка или кишечника, кровотечения и перфорации в анамнезе. Риск желудочно-кишечных кровотечений выше при увеличении дозы НПВС, а также у пациентов с наличием в анамнезе язвы, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у пациентов пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста имеют повышенную частоту нежелательных реакций при применении НПВП, особенно таких, как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск токсического воздействия на пищеварительную систему у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у пациентов пожилого возраста, лечение начинают и поддерживают низкими эффективными дозами.

Для таких пациентов, а также для больных, нуждающихся в сопутствующем применении лекарственных средств, содержащих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других лекарственных средств, которые, вероятно, повышают риск нежелательного воздействия на пищеварительную систему, следует рассмотреть вопрос о комбинированной терапии с применением защитных лекарственных средств (например ингибиторов протонного насоса или мизопростала).

Пациенты с желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в пищеварительном тракте). Предостережение также нужно для больных, получающих сопутствующие препараты, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например, варфарин), антитромботические средства (например, АСК) или СИОЗС.

Применение НПВП, включая диклофенак, может ассоциироваться с повышенным риском возникновения кровотечений ЖКТ при анастомозе кишечника. Рекомендуется медицинское наблюдение и осторожность пациентам, которые применяют диклофенак после хирургических операций желудочно-кишечного тракта.

### Влияние на печень

Необходим тщательный медицинский контроль, если Диклак назначают пациентам с пораженной функцией печени, поскольку их состояние может обостриться.

Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, уровень одного или более печеночных ферментов может повышаться. Это очень часто наблюдалось

при применении диклофенака в клинических исследованиях (примерно у 15% пациентов), но очень редко сопровождалось клиническими симптомами. Большинство из этих случаев связаны с повышениями на грани нормы. Часто (в 2,5% случаев) наблюдалось умеренное повышение (от  $\geq 3$  до  $<8$  раз выше верхней границы нормы), тогда как частота выраженных увеличений ( $\geq 8$  раз выше верхней границы нормы) оставалась примерно на уровне 1%. Повышенный уровень печеночных ферментов сопровождался клинически выраженным повреждением печени в 0,5% случаев в вышеупомянутых клинических исследованиях. Повышенная концентрация ферментов была, как правило, обратимой после отмены препарата. У пациентов, которым применяют диклофенак, течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предостережение необходимы в случае, если Диклак применяют пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности приступа.

### Влияние на почки

Ввиду важности простагландинов для поддержки почечного кровотока длительное лечение большими дозами НПВП, включая диклофенак, часто (1-10%) приводит к отекам и артериальной гипертензии.

Поскольку при лечении НПВС, включая диклофенак, сообщали о задержке жидкости и отек, особое внимание следует уделить больным с нарушениями функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, больным пожилого возраста, больным, получающих терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на почечную функцию, и пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости с любой причине, например до или после серьезного хирургического вмешательства. В таких случаях в качестве меры предосторожности при применении препарата Диклак рекомендуется мониторинг функции почек. Прекращение терапии обычно приводит возвращение к состоянию, которое предшествовало лечению.

### Воздействие на кожу

В связи с приемом НПВС, в том числе препарата Диклак, очень редко были зарегистрированы серьезные реакции со стороны кожи (некоторые из них были летальными), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Очевидно, высокий риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии, в большинстве случаев - в течение первого месяца лечения. Применение препарата Диклак необходимо прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражений слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности.

Как и при применении других НПВП, редко - без предварительной экспозиции диклофенака, могут также возникнуть аллергические реакции, в том числе анафилактические/анафилактоидные реакции. Реакции гиперчувствительности могут прогрессировать к синдрому Коунис - серьезных аллергических реакций, которые могут привести к развитию инфаркта миокарда. Симптомами таких реакций является боль в груди в сочетании с аллергическими реакциями на диклофенак.

### Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани

У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита.

### Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки.

Лечение НПВП, включая диклофенак, особенно в высоких дозах и длительное время, может быть связано с несколько повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений (включая инфаркт миокарда и инсульт).

Лечение препаратом Диклак обычно не рекомендуется пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий) или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости такого лечения пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) Диклак следует назначать только после тщательной оценки и только в дозах до 100 мг в сутки при курсе лечения более 4 недель.

Поскольку сердечно-сосудистые риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять в течение как можно более короткого периода и в самой эффективной дозе. Следует периодически просматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию, особенно когда лечение продолжается более 4 недель. С осторожностью применять пациентам в возрасте

от 65 лет.

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимо проведение соответствующего мониторинга и рекомендации, поскольку в связи с приемом НПВС, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг в сутки) в течение длительного времени, может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта).

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, устойчивой ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярной болезнью назначать диклофенак не рекомендуется, при необходимости применение возможно только после тщательной оценки риск-пользы только в дозировке не более 100 мг в сутки. Подобную оценку следует провести перед началом долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курением).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных артериальных тромбоэмболических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которые могут наблюдаться без предупредительных симптомов. В этом случае надо немедленно обратиться к врачу.

#### Влияние на гематологические показатели

При длительном применении препарата, как и других НПВП, рекомендуется мониторинг анализа крови.

Как и другие НПВС, диклофенак может временно подавлять агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за больными с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

#### Влияние на дыхательную систему (астма в анамнезе)

У больных бронхиальной астмой, сезонный аллергический ринит, пациентов с отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными

ринитов симптомами) чаще, чем у других, возникают реакции на НПВС, похожие на обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическое астма), отек Квинке, крапивница. В связи с этим таким больным рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается больных с аллергией на другие вещества, проявляется кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Особая осторожность рекомендуется в случае парентерального применения препарата Диклак пациентам с бронхиальной астмой, поскольку симптомы могут обостряться.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия и другие НПВС могут спровоцировать развитие бронхоспазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе.

#### Фертильность у женщин

Применение препарата Диклак может привести к нарушению фертильности у женщин и не рекомендуется женщинам, которые стремятся забеременеть. В отношении женщин, которые могут иметь трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Диклак.

#### Другие

При применении лекарственного средства Диклак следует учитывать имеющуюся информацию про вспомогательные вещества, входящие в его состав.

Так, манит, входящий в состав препарата может оказывать мягкое слабительное действие. Бензиловый спирт вреден для пациентов, больных алкоголизмом. Пропиленгликоль, может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя. Следует быть осторожным пациентам с заболеванием печени и больным эпилепсией. Поскольку этот препарат в своем составе содержит соединения натрия. Следует быть осторожным при применении пациентам, которые применяют натрий-контролируемую диету.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациенты, у которых во время лечения диклофенаком натрия наблюдаются нарушения зрения, головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, должны воздерживаться от управления

автотранспортом и работы с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

В I и II триместрах беременности препарат Диклак можно назначать только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, только в минимальной эффективной дозе, продолжительность лечения должна быть настолько короткой, насколько это возможно. Как и другие НПВС, препарат противопоказан в последнем триместре беременности (возможно угнетение сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и/или развития эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидышей и/или риск развития сердечных пороков и гастрошизис после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков увеличился с менее чем 1% до 1,5%.

Не исключено, что риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности лечения. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационных потерь и летальности эмбриона/плода.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если Диклак применяют женщинам, которые стремятся забеременеть, или в I и II триместрах беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения - как можно короче.

На III триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод следующим образом:

сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);

нарушение функции почек, может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнион.

На мать и новорожденного, а также в конце беременности:

возможные удлинения времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах;

торможение сокращений матки, что приводит к задержке или удлинению родов.

Итак, Диклак противопоказан на III триместра беременности.

### Период кормления грудью

Как и другие НПВС, диклофенак проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца, Диклак не следует применять во время кормления грудью. Если лечение считается необходимым, ребенка следует перевести на искусственное вскармливание.

### Фертильность

Как и другие НПВС, Диклак может повлиять на фертильность женщины. Препарат не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. Женщины, которые имеют осложнения с оплодотворением, или те, кто проходил обследование в результате infertility, должны прекратить применение препарата Диклак.

На основании соответствующих данных исследований у животных невозможно исключить нарушения репродуктивной функции у самцов. Актуальность этих данных для человека не установлена.

### **Способ применения и дозы**

Общей рекомендацией является индивидуальное определение дозы. Препарат следует применять в самых эффективных дозах в течение короткого периода времени, учитывая задачи лечения у каждого отдельного пациента.

### Взрослые

Препарат Диклак, раствор для инъекций, не применять более 2 дней. В случае необходимости лечение можно продолжить таблетками Диклак.

### Инъекция

С целью предотвращения повреждения нервной или других тканей в месте инъекции нужно придерживаться следующих правил. Поскольку такие повреждения могут приводить к мышечной слабости, паралича мышц и гипестезии.

Суточная доза обычно составляет 75 мг (1 ампула), которую вводят путем глубокой инъекции в верхний наружный сектор большой ягодичной мышцы. В тяжелых случаях (например, колики) суточную дозу можно увеличить до 2 инъекций по 75 мг, интервал между которыми должен составлять несколько часов (по 1 инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы 75 мг



раствора для инъекций можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Диклак (например, таблетками) до максимальной суммарной суточной дозы 150 мг диклофенака натрия.

В условиях приступа мигрени, согласно клиническим опытом, следует как можно раньше ввести внутримышечно 75 мг диклофенака натрия и при необходимости применить суппозитории по 75 мг в тот же самый день. Общая суточная доза не должна превышать 175 мг в первый день. Нет доступных данных по применению препарата Диклак для лечения приступов мигрени больше, чем один день. В случае необходимости в последующие дни лечения можно продолжить суппозиториями до максимальной суточной дозы 150 мг (в виде распределенных доз).

### *Внутривенные инфузии*

Непосредственно перед началом инфузии Диклак следует развести в 100-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Оба раствора нужно буферизацию раствором бикарбоната натрия (0,5 мл 8,4% раствора или 1 мл 4,2%). Использовать можно только прозрачные растворы.

Диклак, раствор для инъекций, не следует вводить в виде болюсной инъекции.

Рекомендуемые альтернативные режимы дозирования препарата Диклак, раствора для инъекций:

- для лечения умеренной и тяжелой послеоперационной боли 75 мг необходимо вводить непрерывно от 30 минут до 2 часов; в случае необходимости лечение можно повторить через несколько часов, но доза не должна превышать 150 мг в сутки;
- для профилактики послеоперационной боли через 15 мин - 1 час после хирургического вмешательства нужно ввести нагрузочную дозу 25-50 мг, после этого необходимо применить непрерывную инфузию примерно 5 мг/час до максимальной суточной дозы 150 мг.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Для пациентов пожилого возраста коррекции начальной дозы, как правило, не требуется. Однако рекомендуется соблюдать осторожность, исходя из состояния пациентов, особенно это касается ослабленных пациентов пожилого возраста или лиц с низкой массой тела.

#### *Педиатрическая популяция (старше 18 лет)*

Диклак в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям и подросткам.

*Подтверждено сердечно-сосудистое заболевание или серьезные сердечно-сосудистые факторы риска*

Лечение препаратом Диклак в целом не рекомендуется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний следует лечить препаратом Диклак только после тщательной оценки и только в дозах до 100 мг в сутки при курсе лечения более 4 недель.

*Почечная недостаточность*

Диклак противопоказан пациентам с почечной недостаточностью.

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции почек не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Диклак следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек.

*Печеночная недостаточность*

Диклак противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью.

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Диклак следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени.

## **Дети**

Препарат Диклак в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям.

## **Передозировка**

Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенака натрия отсутствует.

*Симптомы:* рвота, головная боль, тошнота, боль в эпигастрии, гастроинтестинальное кровотечение, диарея, головокружение, дезориентация,

возбуждение, кома, сонливость, звон в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

### *Лечение*

Лечение острого отравления НПВП, включая диклофенак, состоит главным образом из поддерживающих мер и симптоматического лечения.

Поддерживающие меры и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведение НПВП, включая диклофенак, вследствие их высокого связывания с белками плазмы крови и интенсивного метаболизма.

### **Побочные реакции**

Классификация побочных эффектов по системам органов и частоте проявлений:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ );

очень редко ( $<1/10\ 000$ );

частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Следующие побочные эффекты включают явления, связанные с применением раствора для инъекций и/или других лекарственных форм диклофенака натрия в условиях краткосрочного и длительного применения.

*Инфекции и инвазии:* очень редко - абсцесс в месте инъекции.

*Со стороны крови:* очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластической анемией), агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* редко - повышенная чувствительность, анафилактические и псевдоанафилактические реакции (включая гипотензию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

*Психические расстройства:* очень редко - дезориентация, депрессия, инсомния, ночные кошмары, раздражительность, психотические нарушения.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение редко - сонливость, утомляемость; очень редко - парестезии, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство чувства

вкуса, инсульт, нарушение ощущения при прикосновении; частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

*Со стороны органа зрения:* очень редко - расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия; частота неизвестна - неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* часто - вертиго; очень редко - звон в ушах, нарушение слуха.

*Со стороны сердца:* нечасто \* - сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда. Частота отражает данные длительного лечения высокими дозами (150 мг/сут); очень редко - острый коронарный синдром неизвестно - синдром Коунис.

*Со стороны сосудистой системы:* часто - артериальная гипертензия; очень редко - артериальная гипотензия, васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* редко - астма (включая диспноэ), бронхоспазм, очень редко - пневмонит.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, уменьшение аппетита, анорексия; редко - гастрит, кишечные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с кровотечением или без нее, с гастроинтестинальным стенозом или перфорацией или без нее) (иногда с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к перитонита; очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, заболевания пищевода, глоточный расстройство подобных диафрагмы интестинальных стриктур, панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушение функции печени очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь, редко - крапивница очень редко - буллезные высыпания, экзема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, потеря волос, реакция фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, аллергическая пурпура Шенлейна-Геноха, зуд, эритема.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - задержка жидкости, отек очень редко - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата:* часто - реакция в месте введения, включая затвердевания, боль в месте инъекции; отек, некроз в месте инъекции. В отдельных случаях могут наблюдаться симптомы асептического менингита, в частности, напряженность шейных мышц, лихорадка или помрачение сознания. К таким реакциям склонны пациенты с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, смешанные коллагенозы).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко - импотенция.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт), связанный с применением диклофенака, в частности в высоких терапевтических дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

### *Зрительные нарушения*

Такие зрительные нарушения, ухудшение зрения, помутнение зрения и диплопия является эффектами класса НПВП и обычно обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, нарушая регуляцию ретинального кровотока, вызывают развитие визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 3 мл раствора в ампуле; по 5 ампул в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лек Фармацевтическая компания д.д.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словения.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).