

## **Состав**

*действующее вещество:* diclofenac;

3 мл раствора (1 ампула) содержит диклофенак натрия 75 мг;

*вспомогательные вещества:* пропиленгликоль, спирт бензиловый, натрия формальдегид сульфоксилатов, натрия метабисульфит (Е 223), натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Алмирал - нестероидный препарат с выраженными обезболивающими / противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором простагландинсинтетазы (ЦОГ). Диклофенак натрия *in vitro* в концентрациях, эквивалентных тем, которые были достигнуты в человека, не угнетает биосинтез протеогликанов в хрящевой ткани. Если препарат применять одновременно с опиоидами для снятия послеоперационной боли, Алмирал существенно уменьшает потребность в опиоидах.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.*

После введения 75 мг диклофенака путем инъекции абсорбция начинается немедленно, а средняя максимальная концентрация в плазме крови, что составляет примерно  $2,558 \pm 0,968$  мкг / мл (2,5 мкг / мл  $\equiv$  8 мкмоль / л) достигается через 20 минут. Объем абсорбции линейно пропорционален величине дозы.

В случае, если 75 мг диклофенака вводить путем инфузии в течение 2 часов, средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно  $1,875 \pm 0,436$  мкг / мл ( $1,9$  мкг / мл  $\equiv$   $5,9$  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. В отличие от соответствующих результатов перорального применения, в случае применения препарата в виде суппозиторий или внутримышечного введения концентрация в плазме крови быстро снижается сразу после достижения максимальных уровней.

#### *Биодоступность.*

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после приема или ректального введения, так как этот путь позволяет избежать метаболизма первого прохождения через печень.

#### *Распределение.*

99,7% диклофенака связывается с белками, главным образом с альбумином (99,4%).

Диклофенак попадает в синовиальной жидкости, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 часа после достижения пикового значения в плазме крови. Ожидаемый период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается выше в течение периода до 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 интактной молекулы, но главным образом путем однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем действие диклофенака.

## *Выведение.*

Общий системный клиренс диклофенака в плазме 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. Примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой интактной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

## Специальные группы пациентов.

*Пациенты пожилого возраста.* Никакой разницы в зависимости от возраста пациента в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось, кроме того, что у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная инфузия привела к высшей на 50% концентрации в плазме, чем это наблюдалось у молодых здоровых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования нельзя не ожидать накопления неизмененного активного вещества, исходя из кинетики препарата после однократного применения. В условиях клиренса креатинина менее 10 мл / мин уровне гидроксиметаболитов в плазме крови приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью.

*Пациенты с заболеваниями печени.* У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени 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,
- несуставный 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, натрию метабисульфита 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)
- III триместр беременности;
- Как и другие НПВС, диклофенак также противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита;
- Воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит);
- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина  $<15$  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 периоперационной 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 для 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 при применении 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 концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня дигоксина в сыворотке крови.

*Диуретики и антигипертензивные средства.* Как и другие НПВС, одновременное применение диклофенака с диуретиками и антигипертензивными средствами (например бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного влияния через ингибирование синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Таким образом, подобную комбинацию применять с оговоркой, а пациенты, особенно пожилые больные должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии и на регулярной основе после нее, особенно по диуретиков и ингибиторов АПФ, учитывая увеличение риска нефротоксичности.

*Препараты, как известно, вызывают 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 более часто.

*Антикоагулянты и антитромботические средства.* Рекомендуется принять меры предосторожности, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Хотя влияние диклофенака на активность антикоагулянтов не выявлено, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения

у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно.

Поэтому 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.

*Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и кортикостероиды.* Одновременное назначение диклофенака и других системных НПВС или кортикостероидов может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения или язвы. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП.

*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, требующих изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. При таких состояниях необходим мониторинг уровня глюкозы в крови, что является Меры 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.

*Метотрексат.* Диклофенак может подавлять клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня метотрексата. При введении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до лечения метотрексатом рекомендуется быть осторожными, поскольку может расти концентрация метотрексата в крови и увеличиваться токсичность этого вещества. 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 в присутствии НПВС.

*Циклоспорин.* Диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина через влияние на простагландины почек. В связи с этим его следует применять в более низких дозах, чем для больных,

циклоспорин не получают.

*Такролимус.* При применении НПВП с такролимусом возможно повышение риска нефротоксичности, что может быть опосредованно через почечные антипростагландин эффекты НПВС и ингибитора кальциневрина.

*Антибактериальные хинолоны.* Существуют отдельные данные по судорог, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС. Это может наблюдаться у пациентов как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе эпилепсии или судом. 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 часов после применения колестипола / колестирамина.

*Сердечные гликозиды.*

Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может усилить сердечную недостаточность, уменьшить скорость клубочковой фильтрации 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.

*Ингибиторы CYP2C9.* Необходима осторожность при одновременном назначении диклофенака с ингибиторами CYP2C9 (например с вориконазолом), что может привести к значительному увеличению максимальной концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

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

## **Особенности применения**

Общие.

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

Следует избегать применения препарата Алмирал с системными НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за отсутствия какой-либо синергического пользы и возможности развития дополнительных побочных эффектов.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам пожилого возраста. В частности, для пациентов пожилого возраста со слабым здоровьем и для больных с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы.

Как и при применении других НПВП, без предварительной экспозиции диклофенака могут также возникнуть аллергические реакции, в том числе анафилактические / анафилактоидные.

Реакции гиперчувствительности могут также прогрессировать к синдрому Коунис, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникает в сочетании с аллергической реакцией на диклофенак.

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

Метабисульфит натрия в растворе для инъекций может привести к отдельным тяжелым реакциям гиперчувствительности и к бронхоспазма.

Должны строго придерживаться рекомендаций для введения, чтобы избежать побочных реакций в месте инъекции, которые могут привести к мышечной слабости, мышечной паралича, гипестезии и некроза в месте инъекции.

*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, образования язв или перфорации выше при увеличении дозы НПВП, включая диклофенак, а также у пациентов с наличием в анамнезе язвы, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации.

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

Чтобы уменьшить 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 следует начинать и поддерживать низкими эффективными дозами.

Для таких пациентов, а также больных, нуждающихся сопутствующего применения 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 комбинированную терапию с применением защитных лекарственных средств (например ингибиторов протонного насоса или мизопростала).

Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в пищеварительном тракте). Предостережение также нужны для пациентов, получающих сопутствующие препараты, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например варфарин), антитромботические средства (например ацетилсалициловая кислота) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Тщательное медицинское наблюдение и особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может ухудшиться.

НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском возникновения несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза. Рекомендуются тщательное наблюдение и осторожность при применении диклофенака после желудочно-кишечной операции.

### *Влияние на печень.*

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

Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, уровень одного и более печеночных ферментов может повышаться. Во время длительного лечения препаратом Алмирал в качестве меры предосторожности следует назначать регулярный надзор за функциями печени.

Если нарушения функции печени сохраняются или ухудшаются, если клинические признаки или симптомы могут быть связаны с прогрессирующими заболеваниями печени или если наблюдаются другие проявления (например эозинофилия, сыпь), применение препарата Алмирал следует прекратить.

Течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предостережение необходимо в случае, если Алмирал применять пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности провокации приступа.

### *Влияние на почки.*

Поскольку при лечении НПВС, включая диклофенак, сообщали о задержке жидкости и отеке, особое внимание следует уделить пациентам с нарушением функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентам пожилого возраста, больным, получающим 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 рекомендуется мониторинг функции почек. Прекращение терапии обычно приводит к возвращению к состоянию, которое предшествовало лечению.

### *Воздействие на кожу.*

В связи с приемом НПВС, в том числе диклофенака, 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 Алмирал необходимо прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражений слизистой

оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности.

*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. Поскольку сердечно-сосудистые риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять как можно более короткий период и в самой эффективной дозе. Следует периодически просматривать потребность пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию. С осторожностью применять пациентам в возрасте от 65 лет.

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

Применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг / сут) 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, по 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 возможности возникновения серьезных случаев (боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которое может произойти в любое время. 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 пациентами с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

#### *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 пациентов с аллергией на другие вещества, проявляется кожными реакциями, зудом или крапивницей.

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

#### *Фертильность у женщин.*

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

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

Пациентам, у которых во время лечения Алмирал наблюдаются нарушения зрения, головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

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

### *Беременность*

В I и II триместрах беременности препарат Алмирал 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 диклофенак применять женщинам, которые стремятся забеременеть, или в I триместре беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения - как можно короче.

*В III триместре 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 удлинение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах

- торможения сокращений матки, что приводит к задержке или удлинению родов.

Итак, Алмирал противопоказан в III триместре беременности.

#### *Период кормления грудью*

Как и другие НПВС, диклофенак проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца, Алмирал не следует применять в период кормления грудью.

#### *Фертильность*

Как и другие НПВС, Алмирал может повлиять на фертильность женщины. Препарат не следует рекомендовать женщинам, планирующим беременность. Женщины, которые имеют осложнения с оплодотворением, или те, кто проходил обследование в связи с инфертильностью, должны прекратить применение препарата Алмирал.

### **Способ применения и дозы**

Препарат следует применять в самых эффективных дозах в течение короткого периода времени, учитывая задачи лечения у каждого отдельного пациента.

#### Взрослые

Препарат Алмирал, раствор для инъекций, не применять более 2 дня. В случае необходимости лечение можно продолжить таблетками или суппозиториями диклофенака.

#### Внутримышечная инъекция

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте инъекции нужно соблюдать следующие правила.

Доза обычно составляет 75 мг (1 ампула) в сутки, которую следует вводить путем глубокой инъекции в верхний наружный сектор большой ягодичной мышцы. В тяжелых случаях (например, колики) суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг, между которыми соблюдать интервал в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы 75 мг раствора для инъекций можно комбинировать с другими лекарственными формами диклофенака (например таблетками или суппозиториями) до максимальной суммарной суточной дозы 150 мг диклофенака натрия.

В условиях приступа мигрени клинический опыт ограничен случаями с начальным применением 1 ампулы 75 мг, дозу вводить по возможности сразу же после применения суппозиториев по 100 мг в тот же день (в случае необходимости). Общая суточная доза не должна превышать 175 мг в первый день.

Нет доступных данных по применению препарата Алмирал для лечения приступов мигрени более чем один день.

### *Внутривенные инфузии*

Непосредственно перед началом инфузии Алмирал 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.

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

Рекомендуемые альтернативные режимы дозирования препарата Алмирал, 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 4-6 часов, но доза не должна превышать 150 мг в сутки
- для профилактики послеоперационной боли через 15 минут - 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.

### *Пациенты пожилого возраста*

Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика препарата Алмирал не ухудшается к любому клинически значимой степени, НПВС следует применять с осторожностью таким пациентам, которые, как правило, более склонны к развитию нежелательных реакций. В частности, для ослабленных пациентов пожилого возраста или пациентов с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы (см. Также раздел «Особенности применения»); также пациентов необходимо обследовать по желудочно-кишечных кровотечениям при лечении НПВП.

*Рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Алмирал составляет 150 мг.*

## **Дети**

Диклофенак в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенака отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы как головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, гастроинтестинальная кровоточивость, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, звон в ушах, потеря сознания или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

*Лечение.*

В течение 1 часа после применения потенциально токсичного количества препарата внутрь следует рассмотреть возможность применения активированного угля. Кроме того, у взрослых следует рассмотреть возможность промывания желудка в течение 1 часа после применения потенциально токсичного количества препарата. При частых или длительных судорогах необходимо внутривенно ввести диазепам. С учетом клинического состояния пациента могут быть показаны другие мероприятия. Лечение симптоматическое.

## **Побочные реакции**

*Побочные реакции на препарат указанные по частоте:* очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Нижеприведенные побочные эффекты включают такие, которые связаны с введением препарата Алмирал в условиях краткосрочного и длительного применения.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* редко - гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотонию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).



*Психические расстройства:* очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность и другие психические расстройства.

*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, частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации, нарушения чувствительности, общее недомогание.

*Со стороны органов 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:* очень редко - сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, частота неизвестна - синдром Коунис.

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

*Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:* редко - астма (включая диспноэ), очень редко - пневмонит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия, редко - гастрит, кишечные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника с кровотечением или без него или с перфорацией (иногда с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к перитониту; очень редко - колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезнь Крона) запор стоматит (в том числе язвенный стоматит) глоссит; расстройства со стороны пищевода мембранные стриктуры кишечника; панкреатит.

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

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

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко - острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата:* часто - реакция в месте инъекции, боль, затвердение, редко - отек, частота неизвестна - некроз в месте инъекции, редко - абсцесс в месте инъекции.

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

Доказано повышенный риск 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 как нарушения зрения, ухудшение зрения и диплопия являются побочными эффектами от применения НПВП и, как правило, обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, которые, нарушая регуляцию ретинального кровотока, способствуют развитию визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

*Отчет о подозреваемых побочных реакциях.*

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения пользы и рисков, связанных с применением препарата.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Ампулы по 75 мг / 3 мл: по 5 ампул в фасонных блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Медокеми ЛТД (Ампульный Инъекционный Завод) / Medochemie LTD (Ampoule Injectable Facility).

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

48 Япета Стрит, Ажиос Атанасиос Индустриальная зона, 4101 Ажиос Атанасиос, Лимассол, Кипр /

48 Iapetou Street, Agios Athanassios Industrial Area, 4101 Agios Athanassios, Limassol, Cyprus.

### **Источник инструкции**

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