

35 14 - 2020

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
(ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА)****НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Диклоберл® N 75  
раствор для внутримышечных инъекций, 75 мг/3 мл

**Международное непатентованное название**

Диклофенак (diclofenac)

**КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

В одной ампуле на 3 мл раствора для внутримышечных инъекций содержится:

Лекарственного вещества: 75 мг диклофенака-натрия.

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

**Вспомогательное вещество с известным действием**

В 3 мл раствора для внутримышечных инъекций содержится 105 мг бензилового спирта и 600 мг пропиленгликоля.

Перечень вспомогательных веществ: пропиленгликоль, бензиловый спирт, ацетилцистеин, маннит, натрия гидроксид (1 М р-р), вода для инъекций

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Раствор для внутримышечных инъекций

Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц

Значение pH: 8,0 – 9,0

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Производные уксусной кислоты и родственные соединения

Код АТС: M01AB05

**КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ****Показания к применению**

Препарат предназначен для лечения:

- Воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, внесуставного ревматизма;
- острых приступов подагры;
- почечной и печеночной колики;
- воспаления, боли и отека после травм и операций;
- тяжелых приступов мигрени.

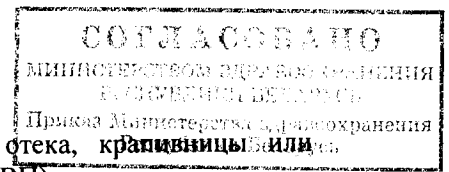
Препарат Диклоберл® N 75 показан к применению у взрослых.

**Примечание:**

Раствор для внутримышечных инъекций показан лишь в том случае, если требуется особенно быстрый эффект, а также, если прием внутрь или введение в виде свечи не представляются возможными. В таких случаях лечение рекомендуется проводить только в виде однократной инъекции – в рамках начальной терапии.

**Противопоказания**

- Известная гиперчувствительность к действующему веществу или к любым другим компонентам препарата.
- Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Диклоберл® N 75 противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП



провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита (т.е. реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП).

- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).
- Установленная застойная сердечной недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания.
- У пациентов с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, антикоагуляции, неполного гемостаза, нарушений гемопоза или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения).
- III триместр беременности.
- Применение у детей и подростков не старше 18 лет, поскольку содержание активного вещества слишком велико.

### Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально. Побочные явления могут быть минимизированы при использовании минимальной эффективной дозы в течение минимального периода, необходимого для контроля над симптомами (см. Меры предосторожности). Диклоберл® N 75 раствор для внутримышечных инъекций не следует применять более двух дней; в случае необходимости лечение можно продолжить диклофенаком в форме капсул пролонгированного действия.

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

### Внутримышечная инъекция

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

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

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

### Обращение с ампулами, имеющими точку отлома с надрезом (ОРС):

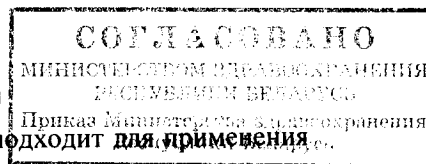
Ампулы надпиливать не требуется!

Держите ампулу цветной точкой вверх. Дать раствору, находящемуся в кончике ампулы, стечь вниз, постукивая по ампуле или потряхивая ее. Движением вниз отломать кончик ампулы.

Данный препарат следует использовать сразу после первого вскрытия ампулы.

### Особые группы пациентов

*Дети (в возрасте до 18 лет)*



Дозировка раствора для внутримышечных инъекций Диклоберл® N 75 не подходит для применения у детей в возрасте до 18 лет, поскольку содержание активного вещества слишком велико.

#### *Пожилые пациенты (в возрасте 65 и старше)*

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

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

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или неконтролируемой гипертонией терапия препаратом Диклоберл® N 75, как правило, не рекомендуется. При необходимости препарат назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или со значительными факторами риска их развития только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое раствором для внутримышечных инъекций Диклоберл® N 75, продолжается капсулами пролонгированного действия Диклоберл® Ретард более 4 недель – только в дозах  $\leq 100$  мг в сутки (см. Меры предосторожности).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Диклоберл® N 75 противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Диклоберл® N 75a у пациентов с нарушением функции почек (см. Меры предосторожности).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Диклоберл® N 75 противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Диклоберла® N 75 у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. Меры предосторожности).

#### **Побочное действие**

Побочные реакции на препарат описаны в следующем порядке по частоте, первые - наиболее частые, с применением такой градации: *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* ( $< 1/10000$ ).

Следующие нежелательные эффекты включают явления, связанные с введением раствора для внутримышечных инъекций Диклоберл® N 75 и/или других лекарственных форм диклофенака при условии краткосрочного и долговременного применения.

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

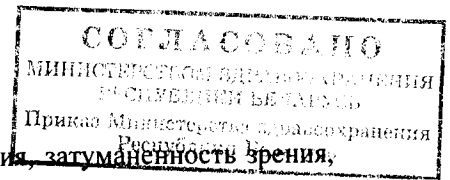
*Нарушения со стороны системы кроветворения:* очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко - гиперчувствительность, анафилактическая и псевдоанафилактическая реакции (включая артериальную гипотензию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

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

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение; редко - сонливость; очень редко - парестезия, нарушение памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, нарушение ощущения вкуса, нарушение мозгового кровообращения.

НД РБ  
3514 - 2020



*Нарушения со стороны органов зрения:* очень редко - расстройство зрения, диплопия, затуманенность зрения.

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

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто\* – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди; частота неизвестна – синдром Коуниса.

*Нарушения со стороны сосудистой системы:* очень редко - артериальная гипертензия, васкулит.

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

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита; редко - гастрит, гастроинтестинальные кровотечения, рвота с примесями крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением, стенозом ЖКТ или перфорацией, которая может приводить к перитониту); очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита, или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, эзофагеальные нарушения, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.

*Гепатобилиарные расстройства:* часто - увеличение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушения функции печени; очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - высыпания; редко - крапивница; очень редко - буллезный дерматит, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алопеция, реакция фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – задержка жидкости, отеки; очень редко - острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата:* часто - реакция в месте инъекции, боль, уплотнение; редко - отек, некроз в месте инъекции.

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

Описание отдельных побочных эффектов.

#### *Артериотромботические явления*

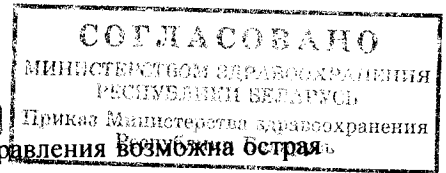
Клинические исследования и данные эпидемиологических исследований указывают на то, что применение диклофенака повышает риск возникновения тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта), особенно при длительном применении или в высоких дозах (150 мг в сутки).

#### *Зрительные нарушения*

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

#### **Передозировка**

*Симптомы.* Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенаком отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы как рвота, гастроинтестинальное кровотечение,



диарея, головокружение, звон в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна брoстрая почечная недостаточность и поражение печени.

*Лечение.* Лечение острого отравления НПВП состоит, в первую очередь, в поддерживающих мерах и симптоматическом лечении. Поддерживающие меры и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, гастроинтестинальные нарушения и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведения НПВП вследствие их высокого связывания с протеинами плазмы крови и интенсивным метаболизмом.

### **Женщины детородного возраста, беременность, грудное вскармливание, фертильность**

Нет данных, позволяющих давать какие-либо рекомендации женщинам детородного возраста.

#### *Беременность*

Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или развития сердечных пороков и гастрошизиса у плода после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности, однако обобщенные данные являются неубедительными. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к нарушению имплантации эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы. Применение диклофенака у беременных женщин не изучалось. Поэтому Диклоберл® N 75 не следует назначать на протяжении первых двух триместров беременности, если только польза от его применения не превысит риски для плода. Как и для других НПВП, применение препарата на протяжении третьего триместра беременности противопоказано. При приеме ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода возможны:

- 1) преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия,
- 2) почечная дисфункция, при прогрессировании которой развивается почечная недостаточность с олигогидроамнионом.

У матери и у плода/новорожденного возможно удлинение времени кровотечения, антиагрегационный эффект может возникнуть даже после приема очень низких доз диклофенака.

При приеме диклофенака в конце беременности возможно развитие слабости родовой деятельности и увеличение продолжительности родов.

#### *Грудное вскармливание*

Как и другие НПВП, диклофенак попадает в материнское молоко в небольшом количестве. Диклоберл® N 75 не следует применять в период грудного вскармливания, чтобы предупредить нежелательные реакции у ребенка.

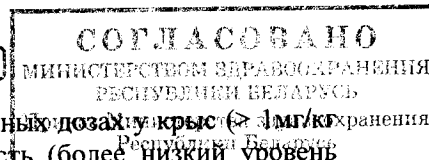
#### *Фертильность*

Как и другие НПВП, Диклоберл® N 75 может повлиять на фертильность женщины, его не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. Женщины, имеющие трудности с зачатием, или те, кто проходил обследование по поводу infertility, должны прекратить прием Диклоберла® N 75.

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

У животных, на основании соответствующих данных, нарушение мужской фертильности не может быть исключено. Актуальность этих выводов для человека неопределенна.

3514 - 2020



Дополнительные исследования показывают, что при повторных пероральных дозах у крыс (> 1 мг/кг массы тела), диклофенак вызывает эффекты, влияющие на фертильность (более низкий уровень тестостерона, а также сниженную эпидидимальную и тестикулярную массу в сочетании с гистопатологическими изменениями). Аналогичные эффекты также наблюдались в F1 поколении в следующих дозах > 1,25 мг/кг в исследовании двух поколений. У собак ежедневные подкожные дозы диклофенака натрия 2 мг/кг привели к увеличению количества сперматид. Последующие исследования описывают сниженную частоту спариваний у самок крыс после повторной дозы диклофенака  $\geq 0,5$  мг/кг. По этой причине, влияние как на мужскую, так и женскую фертильность не может быть исключено.

### Меры предосторожности

#### *Желудочно-кишечные эффекты*

При применении всех НПВП желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации могут быть смертельными и могут возникать в любой период времени в течение лечения, как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе предупредительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных нарушений в анамнезе. У больных пожилого возраста эти явления имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих Диклоберл® N 75, лечение этим препаратом следует прекратить.

Как и для всех НПВП, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение и особая осторожность при назначении Диклоберла® N 75 за пациентами с симптомами нарушений ЖКТ или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию (см. Побочное действие). Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы НПВП, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если язва осложнялась кровотечением или перфорацией либо имела место у пожилых.

Для уменьшения риска токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно, осложненной кровотечением и перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения малых доз ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам, которые получают сопутствующую терапию системными кортикостероидами, антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, рекомендуется соблюдать осторожность.

Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ЖКТ). Предосторожность также требуется для больных, получающих одновременно лекарственные средства, которые могут повысить риск возникновения язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромбоцитарные средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Во время терапии препаратом необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение и соблюдать осторожность у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может обостриться.

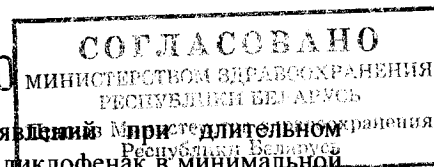
Прием НПВП, включая диклофенак, может быть связан с повышенным риском несостоятельности анастомоза в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

#### *Сердечно-сосудистые эффекты*

Клинические исследования и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о наличии повышенного риска развития артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), которые могут быть ассоциированы с применением диклофенака, в частности при применении в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать диклофенак следует только после тщательного рассмотрения такой возможности.

3514 - 2020



Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при применении или в высокой дозе препарата пациентам следует назначать эффективной дозе и принимать его максимально короткое время, необходимое для уменьшения выраженности симптомов. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (напр., артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое раствором для внутримышечных инъекций Диклоберл® N 75, продолжается капсулами пролонгированного действия Диклоберл® Ретард более 4 недель – только в дозах  $\leq 100$  мг в сутки.

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

#### *Гематологические эффекты*

При длительном применении Диклоберла® N 75 рекомендуется, как и при длительном приеме других НПВП, контролировать анализ крови. Диклоберл® N 75, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

#### *Респираторные эффекты (астма в анамнезе)*

У пациентов с астмой, аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких (особенно если они связаны с ринитоподобными аллергическими симптомами), реакции на НПВП, такие как провокация астмы, отек Квинке или крапивница, встречается более часто. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, напр., с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

#### *Гепатобилиарные эффекты*

Тщательное наблюдение необходимо при назначении Диклоберла® N 75 пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться.

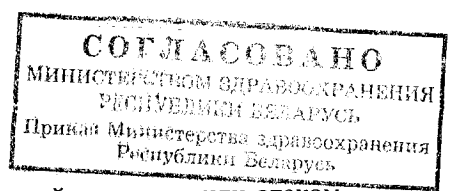
Во время приема препарата, также как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии Диклоберлом (напр., в виде капсул пролонгированного действия) в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевание печени, а также в том случае, если возникают другие побочные явления (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), Диклоберл следует отменить. Нужно иметь в виду, что гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

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

#### *Кожные реакции*

При приеме НПВП, включая Диклоберл® N 75, очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. Побочное действие). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Диклоберл® N 75 следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности. У пациентов, ранее не принимавших Диклоберл® N 75, в период лечения препаратом, как и во время терапии другими НПВП, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции.

#### *Эффекты со стороны почек*



Терапия НПВП, включая Диклоберл® N 75, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции сердца или почек, пациентов пожилого возраста, больных, получающих диуретические средства, а также больных, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. В таких случаях во время применения Диклоберла® N 75 в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После отмены препарата функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Взаимодействие с НПВП*

Необходимо избегать одновременного назначения Диклоберла® N 75 и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных побочных эффектов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### *Маскирование инфекции*

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

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

При лечении препаратом Диклоберл® N 75 в высоких дозах могут иметь место такие побочные действия со стороны центральной нервной системы, как повышенная утомляемость и чувство оглушенности; поэтому в некоторых случаях у пациентов возможно нарушение реакции и снижение способности к активному участию в уличном движении и к обслуживанию механизмов. Указанные явления усиливаются при сочетании препарата с приемом алкоголя. Пациентам, у которых имели место подобные явления, необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и обслуживания механизмов.

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

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались при применении раствора для внутримышечных инъекций Диклоберл® N 75 и/или других лекарственных форм диклофенака.

*Ингибиторы CYP2C9:* рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении Диклоберла® N 75 с мощными ингибиторами CYP2C9 (такими как вориконазол), которые могут привести к значительному увеличению пика концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака за счет ингибирования метаболизма диклофенака.

*Литий:* при условиях одновременного применения диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней лития в плазме.

*Дигоксин:* при условиях одновременного применения диклофенак может повысить концентрации дигоксина в сыворотке крови. Рекомендуется мониторинг уровней дигоксина в сыворотке.

*Диуретики и антигипертензивные средства:* как и у других НПВП, сопутствующее применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензин-II антагонистами) может привести к снижению их антигипертензивного влияния. Таким образом, подобную комбинацию применяют с осторожностью, а пациенты, особенно лица пожилого возраста, должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать достаточную гидратацию, рекомендуется также мониторинг функции почек после начала сочетанной терапии и регулярно после нее, особенно при применении диуретиков и ингибиторов АПФ из-за увеличения риска нефротоксичности.

*Препараты, вызывающие гиперкалиемию:* одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (данный показатель следует регулярно контролировать).

*Другие НПВП и кортикостероиды:* сочетанное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить частоту побочных реакций со стороны ЖКТ.

*Антикоагулянты и антитромбоцитарные средства:* рекомендуется принять предупредительные меры, поскольку сочетание данных лекарственных средств с диклофенаком может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, имеются сообщения об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):* совместное назначение системных НПВП и СИОЗС может повысить риск кровотечения и образования язв в пищеварительном тракте.

*Антидиабетические препараты:* клинические исследования показали, что диклофенак может применяться вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако, известны отдельные случаи развития как гипогликемии, так и гипергликемии, при которых требуется коррекция дозы антидиабетических средств во время лечения диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровней глюкозы в крови, что является предупредительной мерой во время сопутствующей терапии.

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

*Фенитоин:* при совместном применении фенитоина с Диклоберлом® рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови по причине возможного увеличения экспозиции фенитоина.

*Метотрексат:* при введении НПВП менее, чем за 24 часа до или после лечения метотрексатом рекомендуется соблюдать осторожность, поскольку могут возрастать концентрации метотрексата в крови и повышаться его токсичность.

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

*Антибактериальные хинолоны:* имеются отдельные сообщения относительно судорог, которые могут быть результатом одновременного применения хинолонов и НПВП.

*Индукторы CYP2C9:* рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, с рифампицином), которые могут привести к значительному снижению плазменной концентрации и экспозиции диклофенака.

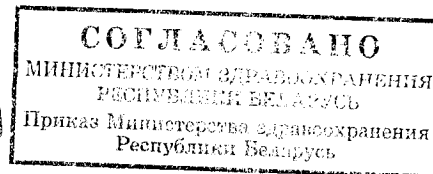
*Пробенецид:*

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

*Тенофовир:*

При совместном приеме с НПВС может повышаться концентрация азота мочевины и креатинина в плазме крови – поэтому для оценки возможного влияния совместного применения данных лекарственных средств необходимо проводить контроль функции почек.

НЦЗБ  
3514 - 2020



*Деферасирокс:*

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

*Мифепристон:*

Ввиду теоретической возможности снижения эффективности мифепристона под воздействием ингибиторов простагландинсинтазы, НПВС следует назначать только через 8–12 дней после терапии мифепристоном.

Ограниченные свидетельства позволяют предположить, что совместный прием НПВС в один день с простагландином не оказывает неблагоприятного воздействия на эффекты мифепристона или простагландина на созревание шейки матки или сократимость матки, и не снижает клиническую эффективность средств для медикаментозного прерывания беременности.

*Пеметрексед:*

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

**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Диклоберл® N 75 содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Угнетение биосинтеза простагландинов, продемонстрированное в экспериментах, считается основным механизмом его действия. Простагландины играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки.

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

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и обезболивающее свойства Диклоберла® N 75 обуславливают клинический ответ, который характеризуется существенным снижением признаков и симптомов заболевания: боли в состоянии покоя и во время движения, утренней ригидности и отеков суставов, а также заметно улучшение функций суставов.

Диклоберл® N 75 оказывает выраженный обезболивающий эффект при умеренных и тяжелых болях неревматического происхождения, обезболивающее действие начинает проявляться через 15-30 минут после применения.

Препарат продемонстрировал также существенное влияние при приступах мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях при наличии воспаления Диклоберл® N 75 быстро облегчает спонтанные боли и боли во время движения и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если препарат применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли, Диклоберл® N 75 существенно уменьшает потребность в них.

Раствор для инъекций Диклоберл® N 75 особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний и болевого синдрома вследствие воспаления неревматического происхождения.

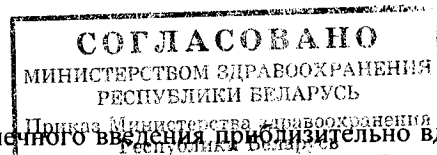
Фармакокинетика

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, составляющие приблизительно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигаются примерно через 20 минут. После внутримышечной инъекции концентрация в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней.

НД РБ

3514 - 2020



Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного введения приблизительно вдвое больше, чем после перорального введения, так как приблизительно половина активной субстанции метаболизируется при первом прохождении через печень (эффект "первого прохождения") в случае, когда препарат вводится перорально или ректально.

Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения препарата. При условии соблюдения рекомендуемых интервалов дозирования накопления препарата не происходит.

#### *Распределение*

99,7 % диклофенака связывается с протеинами сыворотки крови, главным образом с альбумином (99,4 %). Кажущийся объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 часа после времени достижения пикового значения в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через два часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается более высокой на протяжении 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке одной женщины, кормящей грудью. Количество, потребленное младенцем вместе с грудным молоком, эквивалентно дозе 0,03 мг/кг/день.

#### *Биотрансформация*

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но главным образом путем одно- и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5- гидрокси-, 4', 5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак), большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуроновой кислоты. Два из этих фенольных метаболитов являются биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем у диклофенака.

#### *Выведение*

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет  $263 \pm 56$  мл/мин (среднее значение  $\pm$  SD). Конечный период полувыведения в плазме составляет 1- 2 часа. Четыре метаболита, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы 1-3 часа. Один метаболит, 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак имеет намного больший период полувыведения из плазмы крови. Однако этот метаболит практически неактивен.

Около 60 % введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронового конъюгата неизменной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуроновые конъюгаты. Менее 1 % выводится в неизменном виде. Оставшаяся часть дозы элиминируется в виде метаболитов через желчь с фекалиями.

#### *Линейность/нелинейность*

Концентрации диклофенака в плазме находятся в линейной зависимости от дозы.

#### *Особые группы пациентов*

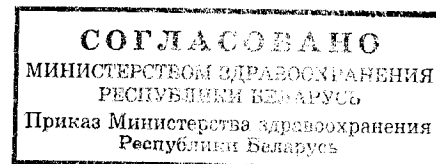
Никакой разницы относительно возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось. Однако у некоторых пожилых пациентов 15-минутная внутривенная инфузия приводила к росту концентрации в плазме на 50 % по сравнению с молодыми здоровыми пациентами.

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления активного вещества. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин уровни гидроксиметаболитов в плазме крови в стационарном состоянии приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Однако в итоге метаболиты выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени параметры кинетики и метаболизма диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

НДРБ

3514 - 2020



## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### Несовместимость

До настоящего времени не выявлена.

### Срок годности

3 года.

### Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

С целью защиты от воздействия света ампулы хранить во внешней упаковке.

### Тип и содержимое упаковки

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

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

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

### Условия отпуска

Лекарственное средство отпускается по рецепту

### ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берлин-ХемиАГ  
Глиникер Вег 125  
12489 Берлин