

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Наклофен, 75 мг/3 мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия.

Каждая ампула (3 мл) содержит 75 мг диклофенака натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 3 мл раствора для внутримышечного введения (1 ампула) содержат 120 мг бензилового спирта, пропиленгликоль, натрия дисульфит, натрия гидроксид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный, бесцветный или со слегка желтым оттенком раствор, практически не содержащий механических включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Наклофен показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в том числе:
 - ревматоидный артрит;
 - анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии;
 - остеоартроз;
 - подагрический артрит;
 - бурсит, тендовагинит;
 - болевые синдромы со стороны позвоночника (люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит).
- Почечная и желчная колики.
- Посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением.
- Тяжелые приступы мигрени.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения, на прогрессирование заболевания препарат не влияет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата подбирается индивидуально, при этом с целью снижения риска развития нежелательных реакций (НР) рекомендуется применение минимальной эффективной дозы, по возможности, с максимально коротким периодом лечения в соответствии с целью лечения и состоянием пациента.

Препарат Наклофен, раствор для внутримышечного введения, особенно подходит для начального лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, а также боли вследствие воспаления неревматического происхождения.

Не следует применять инъекции препарата Наклофен более 2 дней подряд. При необходимости лечение можно продолжить препаратом Наклофен в лекарственной форме таблетки или суппозитории ректальные.

Доза обычно составляет 75 мг (содержимое 1 ампулы) один раз в сутки. В тяжелых случаях (например, при коликах) в виде исключения могут быть проведены 2 инъекции по 75 мг с промежутком в несколько часов (вторую инъекцию следует проводить в контралатеральную ягодицу). В качестве альтернативы одну инъекцию препарата в день (75 мг) можно комбинировать с приемом других лекарственных форм препарата Наклофен (таблетки, суппозитории ректальные), при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг.

При приступах мигрени лечение начинают как можно раньше после начала приступа с внутримышечного введения (в/м) препарата Наклофен в дозе 75 мг (1 ампула). При необходимости возможно применение препарата в других лекарственных формах, при этом суммарная суточная доза не должна превышать 150 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

Следует с особой осторожностью применять препарат у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. При необходимости длительной терапии (более 4 недель) у таких пациентов следует применять препарат в суточной дозе, не превышающей 100 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет данных о необходимости коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек в связи с отсутствием исследований безопасности применения

препарата у пациентов данной категории. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек.

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных о необходимости коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести в связи с отсутствием исследований безопасности применения препарата у данной категории пациентов.

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше, как правило, не требуется. Однако, исходя из общих медицинских соображений, следует соблюдать осторожность у ослабленных пациентов пожилого возраста или пациентов с низкой массой тела.

Дети

Препарат Наклофен, раствор для внутримышечного введения, не следует применять у детей и подростков младше 18 лет в связи с трудностью дозирования препарата; при необходимости лечения у данной категории пациентов препарат Наклофен можно применять в лекарственной форме таблетки или суппозитории ректальные.

Способ применения

Препарат Наклофен вводят в/м путем глубокой инъекции в ягодичную мышцу. При применении препарата следует использовать подходящую длину иглы и правильную технику инъекции (учитывая толщину подкожного жирового слоя в области ягодицы конкретного пациента), чтобы избежать непреднамеренного подкожного введения. При проведении в/м инъекции для того, чтобы избежать повреждения нерва или других тканей в месте инъекции (что может привести к мышечной слабости, парезу, снижению чувствительности или медикаментозной эмболии кожи (Синдром Николау)), рекомендуется придерживаться следующих правил: препарат следует вводить глубоко в/м в верхний наружный квадрант ягодичной области с соблюдением правил асептики.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к диклофенаку и/или любому из вспомогательных веществ (включая натрия дисульфит), перечисленных в разделе 6.1.

- Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перфорация органов ЖКТ.
- Беременность в сроке более 20 недель (см. раздел 4.6.).
- Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препарат Наклофен противопоказан пациентам с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита, рецидивирующего полипоза полости носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе).
- Нарушение функции печени тяжелой степени, почечная недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II–IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца.
- Заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Состояния, сопровождающиеся риском развития кровотечений.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Аортокоронарное шунтирование (периоперационный период).
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.
- Активные заболевания печени.
- Период грудного вскармливания.

Препарат Наклофен, раствор для внутримышечного введения, не показан к применению у детей и подростков до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При применении препарата Наклофен и других НПВП необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за состоянием пациентов с симптомами/признаками указывающими на поражения/заболевания ЖКТ или с анамнестическими данными, позволяющими заподозрить язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию; у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* в анамнезе, язвенным колитом, болезнью Крона, с нарушением функции печени в анамнезе и у пациентов с жалобами, позволяющими заподозрить заболевания ЖКТ. Риск развития желудочно-

кишечного кровотечения возрастает при увеличении дозы НПВП или при наличии язвенного анамнеза, особенно кровотечений и перфорации язвы и у пациентов пожилого возраста.

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

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Наклофен у пациентов, получающих препараты, увеличивающие риск желудочно-кишечных кровотечений: системные глюкокортикостероиды (в т. ч. преднизолон), антикоагулянты (в том числе клопидогрел), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в т. ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Осторожность необходима при применении препарата Наклофен у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, а также у пациентов с печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы порфирии.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки полости носа (в том числе с полипами полости носа), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно ассоциированных с аллергическими ринитоподобными симптомами).

Особая осторожность требуется при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушением функции почек, включая хроническую почечную недостаточность ($\text{СКФ } 15\text{--}60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела), дислипидемией/гиперлипидемией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, при лечении курящих пациентов или пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при лечении пациентов пожилого возраста, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на функцию почек, а также пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) любой этиологии, например, в периоды до и после массивных хирургических вмешательств.

Следует с осторожностью применять препарат Наклофен у пациентов с дефектами системы гемостаза. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Наклофен у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых тромбозов.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Наклофен у пациентов

пожилого возраста. Это особенно актуально у ослабленных или имеющих низкую массу тела пациентов пожилого возраста. У пациентов данной категории рекомендуется применять препарат в минимальной эффективной дозе.

Особую осторожность следует соблюдать при в/м введении препарата Наклофен у пациентов с бронхиальной астмой из-за риска обострения заболевания, так как натрия дисульфит, содержащийся в препарате, способен вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Поражение ЖКТ

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

Для снижения риска токсического действия на ЖКТ пациентам с язвенным поражением ЖКТ, особенно осложненным кровотечением или перфорацией в анамнезе, а также у пациентов пожилого возраста препарат следует применять в минимальной эффективной дозе.

Пациентам с повышенным риском развития желудочно-кишечных осложнений, а также пациентам, получающим терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты или другими препаратами, способными повышать риск развития желудочно-кишечного кровотечения, следует принимать гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы или мизопростол) или другие медицинские препараты для снижения риска нежелательного воздействия на ЖКТ.

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

Пациенты с бронхиальной астмой

Обострение бронхиальной астмы (непереносимость НПВП/бронхиальная астма, провоцируемая приемом НПВП), отек Квинке и крапивница, наиболее часто отмечаются у пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, полипами полости носа, хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекционными заболеваниями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими ринитоподобными симптомами). У данной группы пациентов, а также у пациентов с аллергией на другие препараты (кожная сыпь, кожный зуд или крапивница) при

применении препарата Наклофен следует соблюдать особую осторожность (готовность к проведению реанимационных мероприятий).

Кожные реакции

Такие серьезные кожные реакции как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8.), в некоторых случаях со смертельным исходом, на фоне применения диклофенака отмечались очень редко. Наибольшие риск и частота развития тяжелых кожных реакций отмечались в первый месяц лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, получающих препарат Наклофен, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности препарат должен быть отменен.

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

Воздействие на функцию печени

Поскольку в период применения препарата Наклофен может отмечаться повышение сывороточной активности одного или нескольких «печеночных» ферментов, при длительной терапии препаратом в качестве меры предосторожности показан регулярный контроль функции печени. При сохранении и прогрессировании нарушений функции печени или возникновении признаков заболеваний печени или других симптомов (например, эозинофилия, кожная сыпь и т. п.), применение препарата необходимо отменить. Следует иметь в виду, что гепатит на фоне применения препарата Наклофен может развиваться без продромальных явлений.

Воздействие на функцию почек

На фоне терапии препаратом Наклофен рекомендуется проводить контроль функции почек у пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями функции сердца или почек, у пациентов пожилого возраста, пациентов, получающих диуретики или другие препараты, которые могут значительно повлиять на функцию почек, а также у пациентов со значительным уменьшением ОЦК любой этиологии, например, в периоды до и после обширных хирургических вмешательств (см. раздел 4.3.). После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

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

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курящим) следует применять препарат с особой осторожностью, в самой низкой эффективной дозе при минимально возможной длительности лечения, поскольку риск возникновения тромботических осложнений возрастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. При длительной терапии (более 4 недель) суточная доза диклофенака у таких пациентов не должна превышать 100 мг. Следует периодически проводить оценку эффективности лечения и потребности пациента в симптоматической терапии, особенно в тех случаях, когда ее продолжительность составляет более 4 недель. Пациент должен быть предупрежден о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении первых симптомов тромботических нарушений (например, боль в груди, чувство нехватки воздуха, слабость, нарушение речи).

Воздействие на систему кроветворения

Препарат Наклофен может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей.

При длительном применении препарата Наклофен рекомендуется регулярно проводить клинический анализ крови.

Маскирование признаков инфекционного процесса

Противовоспалительное действие препарата Наклофен может затруднять диагностику инфекционных процессов.

Реакции в месте инъекции

Сообщалось о возникновении реакций в месте инъекции после в/м введения препарата Наклофен, включая некроз в месте инъекции и проявления медикаментозной эмболии кожи, также известной как синдром Николау (особенно в случае непреднамеренного подкожного введения препарата). В/м введение препарата Наклофен следует проводить, используя подходящий размер иглы и правильную технику инъекции.

Одновременное применение с другими НПВП

Не следует применять препарат Наклофен одновременно с другими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) из-за риска увеличения НР.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

3 мл раствора для внутримышечного введения препарата Наклофен (1 ампула) содержат 120 мг бензинового спирта, поэтому препарат противопоказан у недоношенных детей или

новорожденных. Бензиловый спирт может вызывать токсические и анафилактические реакции у детей грудного возраста и детей до 3 лет.

Натрия дисульфит

В редких случаях натрия дисульфит может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной ампуле, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Выявленные взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP2C9: следует соблюдать осторожность при одновременном применении диклофенака с ингибиторами изофермента CYP2C9 (такими как вориконазол) из-за возможного увеличения концентрации диклофенака в сыворотке крови и его экспозиции.

Литий, дигоксин: при одновременном применении диклофенак может повышать содержание лития и концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется контроль содержания лития и концентрации дигоксина в плазме крови.

Диуретики и гипотензивные препараты: подобно другим НПВП одновременное применение диклофенака с диуретиками или гипотензивными препаратами (например, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может приводить к снижению их антигипертензивного эффекта. Поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью. У пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном применении диклофенака и диуретиков или гипотензивных средств следует регулярно контролировать артериальное давление (АД). Пациентам необходимо обеспечить достаточный объем потребляемой жидкости и контролировать у них функцию почек после начала одновременного применения и периодически во время него, особенно в комбинации с диуретиками и ингибиторами АПФ в связи с повышенным риском нефротоксичности.

Циклоспорин и такролимус: диклофенак, как и другие НПВП, повышает нефротоксичность циклоспорина и такролимуса в связи с влиянием на активность простагландинов в почках. Поэтому доза диклофенака должна быть ниже, чем у пациентов, не получающих циклоспорин или такролимус.

Препараты, способные вызывать гиперкалиемию: одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или ко-тримоксазолом

(сульфаметоксазол + триметоприм) может привести к повышению содержания калия в плазме крови, в этом случае следует регулярно контролировать сывороточное содержание калия.

Антибактериальные препараты хинолонового ряда: имеются отдельные сообщения о развитии судорог, которые могли возникнуть у пациентов вследствие одновременного применения хинолонов и диклофенака.

Предполагаемые взаимодействия

Другие НПВП и глюкокортикостероиды: одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или глюкокортикостероидов может повышать риск развития НР со стороны ЖКТ.

Антикоагулянты и антиагреганты: при одновременном применении с диклофенаком следует соблюдать меры предосторожности, поскольку одновременное применение может увеличить риск кровотечения. Несмотря на то, что в клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, были получены сообщения о повышении риска кровотечений у пациентов, принимавших одновременно диклофенак и антикоагулянты. Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием таких пациентов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, и СИОЗС может повышать риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Гипогликемические препараты: в клинических исследованиях установлено, что возможно одновременное применение диклофенака с гипогликемическими препаратами для приема внутрь, при этом эффективность последних не изменяется. Однако известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях как гипогликемии, так и гипергликемии, которые потребовали коррекции доз гипогликемических препаратов во время лечения диклофенаком. Поэтому рекомендуется контроль концентрации глюкозы в крови в качестве меры предосторожности во время одновременного применения препаратов.

Получены отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном применении диклофенака с метформинном, в особенности у пациентов с нарушением функции почек.

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

Фенитоин: при одновременном применении диклофенака с фенитоином рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного действия.

Индукторы изофермента CYP2C9

Следует соблюдать осторожность при применении диклофенака одновременно с индукторами изофермента CYP2C9 (такие, как рифампицин), поскольку это может привести к значительному уменьшению концентрации диклофенака в плазме крови и уменьшению его экспозиции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеется недостаточно данных о безопасности применения диклофенака у беременных женщин. Данные некоторых эпидемиологических исследований говорят о повышенном риске самопроизвольного прерывания беременности после применения ингибиторов синтеза простагландинов (например, НПВП) на ранних сроках беременности, однако общий объем данных является неубедительным.

Препарат Наклофен следует применять до 20-й недели беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Не следует применять НПВП женщинам с 20-й недели беременности, в связи с возможным развитием маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Лактация

Несмотря на то, что диклофенак, как и другие НПВП, проникает в грудное молоко в малом количестве, препарат не следует применять в период грудного вскармливания во избежание нежелательного влияния на ребенка. При необходимости применения препарата у женщины в этот период грудное вскармливание прекращают.

Фертильность

Поскольку диклофенак, как и другие НПВП, может оказывать отрицательное действие на фертильность, женщинам, планирующим беременность, не рекомендуется применять препарат.

Пациенткам, проходящим обследование и лечение по поводу бесплодия, препарат следует отменить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Наклофен возникают зрительные нарушения, головокружение, сонливость, вертиго или другие нарушения со стороны

центральной нервной системы не следует управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены НР, которые были выявлены в ходе клинических исследований, а также при применении диклофенака в клинической практике.

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК). НР для каждого СОК сгруппированы в порядке убывания частоты их встречаемости. В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, НР распределены в порядке уменьшения их важности.

Инфекции и инвазии:

очень редко – постинъекционный абсцесс.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – гиперчувствительность, анафилактические/анафилктоидные реакции (включая снижение АД) и шок;

очень редко – ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические нарушения:

очень редко – дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

редко – сонливость;

очень редко – нарушение чувствительности (включая парестезию), расстройства памяти, тремор, судороги, ощущение тревоги, острое нарушение мозгового кровообращения, асептический менингит.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко – нарушение зрения (затуманивание зрения), диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго;

очень редко – шум в ушах, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения, боль в груди;

частота неизвестна – синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром).

Нарушения со стороны сосудов:

очень редко – повышение АД, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – бронхиальная астма (включая одышку);

очень редко – пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита;

редко – гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, мелена, диарея с примесью крови, язвы желудка и кишечника (с или без кровотечения, стеноза или перфорации, с возможным развитием перитонита);

очень редко – стоматит, глоссит, повреждения пищевода, возникновение диафрагмоподобных стриктур в кишечнике, колит (неспецифический геморрагический колит, ишемический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, панкреатит, дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности aminотрансфераз в плазме крови;

редко – гепатит, желтуха, нарушение функции печени;

очень редко – молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь;

редко – крапивница;

очень редко – буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, кожный зуд, алопеция, реакция фоточувствительности, пурпура, в том числе пурпура Шенлейна-Геноха.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – острое поражение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, тубуло-интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – боль в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции;

редко – отеки, некроз в месте введения препарата.

НР, отмеченные в пострегистрационном периоде (частота неизвестна)

На фоне терапии диклофенаком в лекарственной форме раствор для внутримышечного введения в пострегистрационном периоде в клинической практике отмечались следующие НР, приведенные ниже. Поскольку сообщения об этих явлениях поступают добровольно, а размер популяционной группы является неизвестным, достоверно оценить их частоту не представляется возможным, и она классифицируется как «частота неизвестна».

Общие нарушения и реакции в месте введения: медикаментозная эмболия кожи (Синдром Николау).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Данные клинических исследований указывают на небольшое увеличение риска развития сердечно-сосудистых тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда), особенно при длительном применении диклофенака в высоких дозах (суточная доза более 150 мг).

Нарушения со стороны органа зрения

Зрительные расстройства, такие как нарушение зрения, затуманивание зрения или диплопия, по-видимому, являются класс-эффектами НПВП и обратимы после прекращения применения. Возможным механизмом развития таких расстройств является ингибирование синтеза простагландинов и других сопутствующих веществ, что изменяет регуляцию кровотока в сетчатке, которая проявляется потенциальными зрительными расстройствами. При развитии таких симптомов на фоне терапии диклофенаком следует рассмотреть возможность офтальмологического обследования для исключения каких-либо других причин.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, шум в ушах, судороги. В случае значимого отравления возможно развитие острой почечной недостаточности и поражения печени.

Лечение

Поддерживающее и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях как снижение АД, почечная недостаточность, судороги, нарушение со стороны ЖКТ и угнетение дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия для выведения

НПВП, в т. ч. диклофенака, из организма неэффективны, так как действующие вещества этих препаратов в значительной степени связываются с белками плазмы крови и подвергаются интенсивному метаболизму.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; производные уксусной кислоты и родственные соединения

Код АТХ: M01AB05

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Препарат Наклофен содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, оказывающее выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Основным механизмом действия диклофенака, установленным в исследованиях, считается торможение биосинтеза простагландинов.

Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки.

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при применении у человека, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее свойства препарата обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких проявлений, как боль в покое и при движении, утренняя скованность и припухлость суставов, а также улучшением функционального состояния.

При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак быстро купирует боль (как в покое, так и при движении), уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

Отмечен выраженный анальгетический эффект диклофенака при умеренной и интенсивной боли неревматического происхождения. Облегчение боли наступает через 15–30 минут.

Кроме того, препарат Наклофен облегчает приступы мигрени.

При применении в комбинации с опиоидами у пациентов с послеоперационной болью диклофенак достоверно снижал потребность в опиоидных анальгетиках.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После в/м введения 75 мг диклофенака его всасывание начинается немедленно. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови, среднее значение которой составляет около 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигается примерно через 20 минут. Количество

всасывающегося действующего вещества находится в линейной зависимости от величины дозы препарата.

Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) после в/м введения препарата примерно в 2 раза больше, чем после его применения внутрь или ректального применения, поскольку в последних случаях около половины количества диклофенака метаболизируется при «первичном прохождении» через печень.

При последующих введениях препарата фармакокинетические показатели не изменяются. При условии соблюдения рекомендуемых интервалов между введениями препарата кумуляции не отмечается.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 99,7 %, преимущественно с альбумином (99,4 %). Кажущийся объем распределения составляет 0,12–0,17 л/кг.

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его $C_{\max}$ в плазме крови достигается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Кажущийся период полувыведения ($T_{1/2}$) из синовиальной жидкости составляет 3–6 часов. Через 2 часа после достижения $C_{\max}$ в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости выше, чем в плазме крови, и ее значения остаются более высокими на протяжении периода времени до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низких концентрациях (100 нг/мл) в грудном молоке одной из кормящих матерей. Предполагаемое количество препарата, попадающего через грудное молоко в организм ребенка, эквивалентно 0,03 мг/кг/сутки.

Биотрансформация

Метаболизм диклофенака осуществляется частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но преимущественно посредством однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5'-гидрокси-, 4', 5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака), большинство из которых превращается в глюкуроновые конъюгаты. Два фенольных метаболита биологически активны, но в значительно меньшей степени, чем диклофенак.

Элиминация

Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет 263 ± 56 мл/мин. Конечный $T_{1/2}$ составляет 1–2 часа. $T_{1/2}$ 4-х метаболитов, включая два фармакологически активных, также непродолжителен и составляет 1–3 часа. Один из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак, имеет более длительный $T_{1/2}$, однако этот метаболит полностью неактивен.

Около 60 % дозы препарата выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов неизмененного действующего вещества, а также в виде метаболитов, большинство из которых тоже представляют собой глюкуроновые конъюгаты. В неизмененном виде выводится менее 1 % диклофенака.

Оставшаяся часть дозы препарата выводится в виде метаболитов с желчью.

Концентрация диклофенака в плазме крови линейно зависит от величины введенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении рекомендованного режима дозирования кумуляции неизмененного действующего вещества не отмечается. При клиренсе креатинина (КК) менее 10 мл/мин расчетные равновесные концентрации гидроксиметаболитов диклофенака примерно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев, при этом метаболиты выводятся исключительно с желчью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели фармакокинетики диклофенака аналогичны таковым у пациентов без заболеваний печени.

Пациенты пожилого возраста

Всасывание, метаболизм и выведение препарата не зависят от возраста. Однако у некоторых пациентов пожилого возраста после 15-минутной внутривенной инфузии отмечено увеличение концентрации диклофенака в плазме крови на 50 % по сравнению с таковым показателем у здоровых добровольцев более молодого возраста.

Дети

У детей концентрации диклофенака в плазме крови при применении эквивалентных доз препарата (мг/кг массы тела) сходны с соответствующими показателями у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Пропиленгликоль

Натрия дисульфит

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не следует смешивать раствор препарата Наклофен, раствор для внутримышечного введения, с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата в ампулу из нейтрального стекла (тип I). На ампуле нанесены цветная точка, указывающая линию облома ампулы, и цветное кодировочное кольцо.

5 ампул в блистер из ПВХ/фольги алюминиевой или 5 ампул в пластиковый поддон.

1 блистер/поддон помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Стерильно! Раствор для внутримышечного введения должен быть прозрачным. Не следует применять раствор с кристаллическим или другим осадком.

Ампулу препарата следует использовать только один раз. Раствор следует вводить немедленно после вскрытия ампулы.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000941)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27 июня 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Наклофен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org>.