

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор  
DicloFLEX 25 mg/ml solution for injection

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула с 3 ml инжекционен разтвор съдържа 75 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*).

Помощни вещества с известно действие: 120 mg бензилов алкохол в една ампула, етанол 96%, пропилен гликол, натриев метабисулфит (E223).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № 2018 0004
Разрешение № ВГ/МА/МР - 61228
19-12-2022
Одобрение №

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Интрамускулна инжекция

За лечение на:

- екзацербация на възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит, спондилоартрит, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставен ревматизъм;
- подагрозна криза;
- бъбречна и жлъчна колика;
- посттравматична и постоперативна болка, възпаление или подуване;
- тежки пристъпи на мигрена.

##### Интравенозна инфузия

Лечение или профилактика на постоперативна болка в болнични условия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка



Дозата трябва да бъде индивидуално определяна и да бъде прилагана най-ниската терапевтична доза за възможно най-кратък период от време.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### Възрастни

ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор не трябва да се прилага повече от 2 дни, ако е необходимо лечението може да продължи с таблетки.

#### Установено сърдечно-съдово заболяване или значителни рискови фактори за сърдечно-съдов инцидент

Лечението с диклофенак като цяло не се препоръчва при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или неконтролирана хипертония. При необходимост пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдов инцидент трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка и в дози < 100 mg дневно, ако лечението продължава повече от 4 седмици (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Противопоказана е употребата на диклофенак при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3 „Противопоказания“).

Не са провеждани проучвания специално при пациенти с бъбречно увреждане, поради което не могат да се дадат специфични препоръки относно коригирането на дозата. Необходимо е повишено внимание при прилагане на диклофенак при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

#### Чернодробно увреждане

Противопоказана е употребата на диклофенак при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3 „Противопоказания“).

Не са провеждани проучвания специално при пациенти с чернодробно увреждане, поради което не могат да се дадат специфични препоръки относно коригирането на дозата. Необходимо е повишено внимание при прилагане на диклофенак при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

#### Начин на приложение

##### Интрамускулна инжекция

За да се избегнат увреждания на нерви или други тъкани на мястото на приложение, трябва да се спазват следните препоръки:

Препоръчителната доза е една ампула от 75 mg дневно, приложена дълбоко интраглютеално в горния външен квадрант. При тежки случаи (напр. колики) дневната доза може по изключение да се повиши на две инжекции от 75 mg, разделени с интервал от няколко часа (по една във всеки глутеус). Друга възможност е комбинирането на една ампула 75 mg с друга лекарствена форма диклофенак (напр.таблетки) до обща максимална дневна доза от 150 mg. При пристъпи на мигрена клиничният опит е ограничен до приложение на една ампула от 75 mg веднага след настъпване на пристъпа, последвана при необходимост от таблетки до 100 mg в същия ден. Общата доза не трябва да надвишава 175 mg през първия ден.



### *Интравенозна инфузия*

ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция. Непосредствено преди инфузията, разтворът на диклофенак трябва да се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза, буфериран с натриев бикарбонат. Препоръчват се два алтернативни дозови режима за диклофенак инжекционен разтвор. За лечение на умерена до силна постоперативна болка трябва да се приложат 75 mg за период от 30 минути до 2 часа. При необходимост лечението може да се повтори след няколко часа, но дозата не трябва да надвишава 150 mg за 24-часов период.

За профилактика на постоперативна болка се прилага натоварваща доза от 25 mg до 50 mg след операцията за период от 15 минути до 1 час, последвано от продължителна инфузия на 5 mg на час до максималната дневна доза от 150 mg.

### *Деца и юноши*

Поради високата доза диклофенак, ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор не е подходящ за деца и юноши.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вж. точка 4.4 и 4.8).
- Данни от анамнезата за кървене или перфорация от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с предишна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Активна или минала рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кървене).
- Последен триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Чернодробна недостатъчност.
- Бъбречна недостатъчност.
- Тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).
- Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдова болест.
- Както и останалите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), диклофенак също е противопоказан при пациенти, при които пристъпи на астма, уртикария или остър ринит се провокират от ацетилсалицилова киселина или други НСПВС (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум като за овладяване на симптомите се прилага възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период време (вижте т. 4.2 и по-долу посочените стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове).



Натриевият метабисулфит, присъстващ в инжекционния разтвор като помощно вещество, може също да доведе до изолирани тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор не бива да се предписва на недоносени и новородени деца. Бензиловият алкохол може да предизвика токсични и анафилактични реакции при деца под 3-годишна възраст.

Този лекарствен продукт съдържа 10 об. % етанол (алкохол), т.е. до 300 mg на доза (3 ml), съответстващи на 6 ml бира или 2,5 ml вино на доза. Вреден за страдащи от алкохолизъм. Да се вземе предвид при бременни и кърмачки, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробни заболявания или епилепсия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. по същество 'без съдържание на натрий'.

#### Респираторни ефекти (предхождаща астма)

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, подуване на назалната лигавица (т.е. назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични инфекции на респираторния тракт (особено свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакциите към НСПВС като екзацербация на астма (т.нар. непоносимост към аналгетици/аналгетична астма), оток на Квинке или уртикария са по-чести в сравнение с други пациенти. Ето защо при тези пациенти се препоръчват специални мерки (готовност за спешна помощ). Това се отнася и за пациенти, алергични към други вещества, и реагиращи с напр. кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Специално внимание се препоръчва, когато диклофенак се прилага парентерално на пациенти с бронхиална астма поради риск от екзацербация на симптомите.

#### Стомашно-чревни ефекти

При всички НСПВС, включително диклофенак, е съобщавано за стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да бъдат и фатални и да се появяват по всяко време в хода на лечението както със, така без предупредителни симптоми или предхождаща анамнеза за сериозни стомашно-чревни заболявания. Най-общо последствията са по-сериозни при пациенти в старческа възраст. Ако в хода на лечение с диклофенак се съобщи за кървене или улцерация, приемът трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, е задължително строго медицинско наблюдение като е необходимо специално внимание при предписване на пациенти със симптоми, указващи стомашно-чревни нарушения или с анамнеза, предполагаща стомашно-чревна язва, кървене или перфорация (вж.точка 4.8). Рискът от стомашно-чревно кървене се увеличава с повишаване на дозата на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, усложнена с кръвоизлив или перфорация и при пациенти в старческа възраст. Пациенти в напреднала възраст съобщават по-често за нежелани лекарствени реакции като стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.

За намаляване на риска от гастроинтестинална токсичност при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация, както и при пациенти в старческа възраст, лечението трябва да се започне и да се поддържа с възможно най-ниската ефективна доза.

Трябва да се има предвид възможна комбинирана терапия с протективни средства (напр. инхибитори на протонната помпа или мизопростол) за такива пациенти, както и за пациентите, изискващи съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина/Аспирин или други лекарствени продукти, които могат да повишат гастроинтестиналния риск.



Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено тези в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната област (особено стомашно-чревни кръвоизливи). Необходимо е повишено внимание при пациентите, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишават риска от язва или кръвоизлив, като системни кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).

Тъй като състоянието на пациенти, страдащи от улцерозен колит или болестта на Крон може да се изостри, необходими са повишено внимание и медицински контрол (вж. точка 4.8).

#### Хепатобилиарни ефекти

Необходим е строг медицински контрол при предписване на диклофенак на пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като тяхното състояние може да се влоши.

Както при другите НСПВС, така и при диклофенак, стойностите на един или повече чернодробни ензими може да се повишат. Като предпазна мярка при продължително лечение с диклофенак (напр. във форма на таблетки или супозитории) се препоръчва редовно проследяване на чернодробната функция. Ако необичайните стойности на чернодробните функционални показатели се задържат или влошават, ако се развият клинични симптоми на чернодробно заболяване или настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), лечението с диклофенак трябва да се преустанови. При употребата на диклофенак може да настъпи хепатит без развитие на продромални симптоми.

При пациенти с чернодробна порфирия употребата на диклофенак трябва да бъде с повишено внимание, тъй като може да отключи пристъп.

#### Бъбречни ефекти

Поради съобщенията за задръжка на течности и отоци, свързани с терапията с НСПВС, включително диклофенак, е необходимо особено внимание при пациенти с нарушена сърдечна или бъбречна функции, анамнеза за хипертония, при пациенти в старческа възраст, пациенти на съпътстващо лечение с диуретици или лекарствени продукти, които могат значително да повлияят бъбречната функция, както и при тези пациенти със значително намален екстрацелуларен обем поради различни причини, напр. преди или след голяма хирургична операция (вж. точка 4.3). При употребата на диклофенак в такива случаи се препоръчва проследяване на бъбречната функция като предпазна мярка. Спирането на терапията обикновено води до възстановяване на изходното състояние.

#### Кожни ефекти

Тежки кожни реакции, някои от които фатални, включващи екسفолитивен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза са съобщавани много рядко с употребата на НСПВС (вижте точка 4.8). Опасността от такива реакции е най-голяма в началото на лечението: появата на реакцията в повечето случаи е през първия месец от терапията. Приложението на диклофенак трябва да се преустанови още при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или какъвто и да е друг признак за свръхчувствителност.

Както при другите НСПВС, в редки случаи могат да възникнат алергични реакции, включително анафилактични/анафилактоидни реакции дори при липса на предходна употреба на диклофенак.



### Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150mg дневно) и при продължително приложение може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт).

Като цяло лечението с диклофенак не се препоръчва при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (застойна сърдечна недостатъчност, установено исхемично заболяване на сърцето, заболяване на периферните артерии) или неконтролирана хипертония. Ако е необходимо, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития, напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест, трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка и в дози  $\leq 100$  mg дневно, когато лечението продължава повече от 4 седмици. Тъй като сърдечно-съдовият риск при диклофенак може да нарастне с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията, особено когато лечението продължава повече от 4 седмици.

Установено сърдечно-съдово заболяване или значителни рискови фактори за сърдечно-съдов инцидент. Лечението с диклофенак като цяло не се препоръчва при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или неконтролирана хипертония. При необходимост пациентите с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдов инцидент трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка и в дози  $\leq 100$  mg дневно, ако лечението продължава повече от 4 седмици (вж. точка 4.4).

### Хематологични ефекти

При продължително лечение с диклофенак, както и при останалите НСПВС, се препоръчва проследяване на кръвната картина.

Подобно на другите НСПВС диклофенак може временно да потисне тромбоцитната агрегация. Пациентите с дефекти в хемостазата трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

### Пациенти в старческа възраст

Необходимо е повишено внимание при хора в старческа възраст по основни медицински съображения. В частност при немощни възрастни пациенти и пациентите с ниско тегло е препоръчително да се прилага най-ниската терапевтична доза.

### Взаимодействие с НСПВС

Едновременната употреба на диклофенак и системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради нежелани реакции (вж. точка 4.5).

### Маскиране на симптомите на инфекция



Поради своите фармакодинамични свойства, подобно на останалите НСПВС, диклофенак може да маскира признаците и симптомите на инфекция.

Инструкциите за интрамускулна инжекция трябва да се спазват точно, за да се избегнат нежелани реакции на мястото на инжектиране, които могат да доведат до мускулна слабост, мускулна парализа, хипестезия, *embolia cutis medicamentosa* (синдром на Niculau) и некроза на мястото на инжектиране.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Описаните взаимодействия включват наблюдаваните както при диклофенак инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми на диклофенак.

Наблюдавани взаимодействия, които трябва да се имат предвид

##### Мощни инхибитори на CYP2C9

Необходимо е повишено внимание, когато диклофенак се предписва заедно с мощни инхибитори на CYP2C9 (като вориконазол). Това може да доведе до значително повишение на пиковата плазмена концентрация и на експозицията на диклофенак поради инхибиране на метаболизма му.

##### Литий

При едновременна употреба диклофенак може да увеличи плазмените концентрации на литий. Препоръчва се мониториране на серумните литиеви нива.

##### Дигоксин

При едновременна употреба диклофенак може да увеличи плазмените концентрации на дигоксин. Препоръчва се мониториране на серумните дигоксинови нива.

##### Диуретици и антихипертензивни средства

Както и при другите НСПВС, едновременната употреба на диклофенак с диуретици или антихипертензивни средства (напр. бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) може да доведе до понижаване на техния антихипертензивен ефект. Ето защо такива комбинации трябва да се използват с повишено внимание и кръвното налягане на пациентите (особено на тези в старческа възраст) трябва да се проследява редовно. Пациентите трябва да приемат достатъчно количество течности и бъбречната им функция да се проследява редовно в началото на комбинираната терапия, както и периодично след това, особено при прием на диуретици и АСЕ инхибитори, поради повишения риск от нефротоксичност. Съпътстващото лечение с калий-съхраняващи диуретици може да доведе до хиперкалиемия, което изисква често мониториране на серумните нива на калий (вж. точка 4.4).

##### Циклоспорин

Диклофенак, подобно на другите НСПВС, може да засили нефротоксичността на циклоспорин поради ефекта му върху бъбречните простагландини. Ето защо трябва да бъде предписван в по-ниски дози на пациенти, приемащи циклоспорин.

##### Лекарства, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия

Съпътстващото лечение с калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да се асоциира с увеличени нива на серумния калий, което изисква често мониториране на серумните нива на калий (вж. точка 4.4).

##### Хинолонови антибактериални лекарствени продукти



Съобщавани са отделни случаи на гърчове, които вероятно се дължат на едновременната употреба на хинолони и НСПВС.

#### Очаквани взаимодействия, които трябва да се имат предвид

##### Други НСПВС и кортикостероиди

Едновременното приложение на диклофенак и други системни НСПВС или кортикостероиди може да повиши честотата на гастроинтестиналните нежелани реакции (вж. точка 4.4).

##### Антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация

Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да риска от кръвоизливи (вж. точка 4.4). Въпреки че клиничните изпитвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има отделни съобщения за *повишен* риск от кръвоизливи при пациенти, приемащи едновременно диклофенак и антикоагуланти. Ето защо се препоръчва строго наблюдение на такива пациенти.

##### Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

Едновременното прилагане на системни НСПВС, включително диклофенак, и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина може да повиши риска от стомашно-чревни кръвоизливи (вж. точка 4.4).

##### Антидиабетни лекарствени продукти

Клинични проучвания показват, че диклофенак може да бъде прилаган едновременно с перорални антидиабетни продукти без да се повлиява техния терапевтичен ефект. Въпреки това има отделни съобщения както за хипогликемичен, така и за хипергликемичен ефект, налагащ промени в дозировката на антидиабетния продукт по време на терапията с диклофенак. Ето защо при едновременно приложение като предпазна мярка се препоръчва мониториране на кръвните нива на глюкозата.

##### Метотрексат

Диклофенак може да инхибира тубулния бъбречен клирънс на метотрексат като по този начин нивата на метотрексат се повишават. Препоръчва се повишено внимание, когато НСПВС, включително диклофенак, се прилага в интервал по-малък от 24 часа преди или след приложение на метотрексат, тъй като концентрацията на метотрексат в кръвта може да се повиши, което да повиши токсичността му.

##### Фенитоин

При едновременната употреба на фенитоин с диклофенак се препоръчва мониториране на плазмените концентрации на фенитоин поради очакваната повишена експозиция на фенитоин.

#### **4.6. Фертилитет, бременност, кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Няма данни, които да предположат някакви препоръки при жени с детероден потенциал.

##### Бременност





Има недостатъчно данни за употребата на диклофенак при бременни жени. Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже обратим ефект върху бременността и/или развитието на ембриона/плода. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от аборт и от сърдечни малформации и гастросхиза, ако в ранна бременност е прилаган инхибитор на простагландиновия синтез. Абсолютният риск за сърдечно-съдова малформация се повишава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%.

Счита се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на приема. В опити на животни е установено, че прилагането на инхибитор на простагландиновия синтез води до пре- и постимплантационна загуба и ембриофетален леталитет.

В допълнение се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животните, получавали инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенезата. От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на диклофенак може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. В допълнение, има съобщения за стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Следователно, през първия и втория триместър на бременността диклофенак не трябва да се приема освен ако не е крайно наложително и само ако очакваните ползи за майката надвишават рисковете за плода. Ако диклофенак се приема от жена, която целенасочено иска да забременее или е бременна в първия или втория триместър, дозата трябва да е възможно най-ниска и продължителността на приема възможно най-кратък. След експозиция на диклофенак в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и стесняване на *ductus arteriosus*. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на *ductus arteriosus*.

През третия триместър на бременността приемът на всеки инхибитор на простагландиновия синтез може да изложи плода на:

- кардиопулмонарна токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамниоза (вж. по-горе);

Майката в края на бременността и новороденото на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантният ефект може да настъпи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавен или удължен родов процес.

Както и при другите НСПВС, диклофенак е противопоказан през третия триместър на бременността.

### Кърмене

Подобно на други НСПВС диклофенак преминава в майчиното мляко в малки количества. Ето защо диклофенак не трябва да се прилага по време на кърмене, с цел да се избегнат нежеланите ефекти върху кърмачето.

### Фертилитет

Както при други НСПВС употребата на диклофенак може да повлияе фертилитета при жени и затова не се препоръчва употребата му при жени, опитващи да забременеят. При жени с трудности при



забременяване или такива, които провеждат изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с диклофенак.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Препоръчва се пациенти, страдащи от зрителни нарушения, да избягват шофиране и/или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система-орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции са съобщавани за диклофенак инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми, както краткотрайна, така и при по-продължително лечение.

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много редки	Абсцес на мястото на инжектиране
С неизвестна честота	Некроза на мястото на инжектиране
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Свърхчувствителност, анафилактични и анафлактоидни реакции (включително хипотония и шок)
Много редки	Ангиоедем (включително оток на лицето)
<b>Психични нарушения</b>	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие, замаяност
Редки	Сънливост
Много редки	Парастезия, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, дисгеузия, мозъчно-съдов инцидент
<b>Нарушения на очите</b>	
Много редки	Зрително нарушение, замъглено зрение
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести	Вертиго
Много редки	Тинитус, нарушен слух
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести *	Миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, болка в гърдите
<b>Съдови нарушения</b>	
Много редки	Васкулит, хипертония



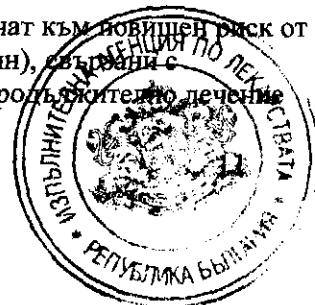
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки	Астма, вкл диспнея
Много редки	пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, флатуленция, намален апетит
Редки	Гастрит, кървене от стомашно-чревния тракт, хематемеза, кървава диария, мелена, стомашна или чревна язва (с или без кървене или перфорация)
Много редки	Колит (включително хеморагичен колит и екзацербация на улцерозен колит или болест на Крон), запек, стоматит (включително улцерозен стоматит), глосит, нарушения на хранопровода, диафрагмално чревно заболяване, панкреатит
С неизвестна честота	Ишемичен колит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Повишени трансaminaзи
Редки	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения
Много редки	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив
Редки	Утрикария
Много редки	Булозен дерматит, екзема, еритема, мултиформена еритема, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, алоpecia, реакция на фоточувствителност, пурпура, Henoch-Schonlein пурпура, сърбеж
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много редки	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефротичен синдром, тубулоинтстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза
<b>Общи нарушения на мястото на приложение</b>	
Чести	Реакция на мястото на приложение, болка в мястото на приложение, въвърдяване на мястото на приложение
Редки	Оток, некроза на мястото на приложение
С неизвестна честота	Embolia cutis medicamentosa (синдром на Николау)

\* честотата отразява данни от продължително лечение с високи дози, например 150 ml/дневно.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Атеротромботичен инцидент

Данните от клиничните проучвания и епидемиологичните данни еднакво сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулин), свързани с употребата на диклофенак, особено при висока доза (150 мг дневно) и при продължително лечение (вж. точки 4.3 и 4.4.)



#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

тел.: +35 928903417,

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

##### Симптоми

Предозирането на диклофенак няма типична клинична картина. Предозирането може да причини симптоми като повръщане, гастроинтестинални кръвоизливи, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случай на значително отравяне са възможни остра бъбречна недостатъчност и чернодробно нарушение.

##### Терапевтични мерки

Овладеяването на остро отравяне с НСПВС, включително диклофенак, се състои основно от поддържащи мерки и симптоматично лечение. Поддържащи мерки и симптоматично лечение се прилагат при усложнения като хи пот ония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и дихателна депресия.

Специални мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия вероятно не помагат при елиминиране на НСПВС, включително и на диклофенак, поради високата степен на свързване с плазмените протеини и екстензивния метаболизъм.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни и противоревматични средства, производни на оцетната киселина и свързани вещества.

АТС код: M01AB05

##### Механизъм на действие

Диклофенак е нестероидно противовъзпалително и аналгетично средство, доказало своята ефикасност при обичайно възпаление при модели на животни чрез инхибиция на простагландиновата биосинтеза. Инхибирането на простагландиновия синтез, доказан експериментално, се счита за основа на механизма му на действие. Простагландините играят важна роля в причината за възпалението, болката и повишената температура.

Диклофенак натрий не потиска *in vitro* синтеза на протеогликан в хрущяла при концентрации, еквивалентни на концентрациите, достигани при хора.

##### Фармакодинамични ефекти

При ревматични заболявания противовъзпалителните и аналгетични свойства на диклофенак водят до клиничен ефект, който се характеризира със значително облекчаване на симптомите като болка при покой, при движение, сутрешна скованост и подуване на ставите, функционално подобрение.

Установено е също, че диклофенак показва значителен аналгетичен ефект при болка от неревматичен произход, ефект, който настъпва след 15 до 30 минути.

Диклофенак показва и благоприятен ефект при мигренозни пристъпи.



При посттравматични и постоперативни възпалителни състояния диклофенак бързо облекчава както спонтанната болка, така и болката при движение и намалява подуването и отока на раната.

При едновременно приложение с опиоиди за облекчаване на постоперативната болка, диклофенак значително намалява нуждата от тях.

Диклофенак ампули са особено удобни за първоначално лечение на възпалителни и дегенеративни ревматични заболявания, и на болезнени състояния, дължащи се на възпаление от неревматичен произход.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След интрамускулно приложение на 75 mg диклофенак резорбцията е незабавна и средните плазмени концентрации от 2,5 микрограма/ml (8 micromol/l) се достигат след около 20 минути. Резорбираното количество е в линейна зависимост от дозата.

Когато 75 mg диклофенак се прилага като интравенозна инфузия за 2 часа, средните плазмени концентрации са около 1,9 микрограма/ml (5,9 micromol/l). Краткотрайните инфузии водят до по-високи плазмени концентрации, докато по-дългите инфузии водят до плато концентрации, пропорционални на скоростта на вливане след 3 до 4 часа. Обратно, при интрамускулна инжекция, стомашно-устойчиви таблетки или супозитории, плазмените концентрации спадат бързо веднага щом максималните нива се достигнат.

Площта под кривата концентрация-време (AUC) след интрамускулно или интравенозно приложение е около два пъти по-голяма в сравнение с пероралното или ректалното приложение, защото около половината от активното вещество, прието перорално или ректално, се метаболизира при първото преминаване през черния дроб ("first pass" effect).

Фармакокинетичното поведение не се променя при многократно приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчителните дозови интервали.

### Разпределение

99,7% от диклофенак се свързва с плазмените протеини, основно с албумин (99,4%). Привидният обем на разпределение се изчислява на 0,12 до 0,17 l/kg.

Диклофенак прониква в синовиалната течност, където максимални концентрации се измерват 2-4 часа след достигане на максимални плазмени концентрации. Елиминационният полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на максимални плазмени нива, концентрациите на активното вещество са по-високи в синовиалната течност отколкото в плазмата и остават по-високи за период от 12 часа.

### Биотрансформация

Диклофенак се метаболизира отчасти чрез глюкурониране на интактната молекула, но основно чрез еднократно и многократно хидроксилиране и метоксилиране, водещи до няколко фенолови метаболита (3'-хидрокси-, 4'-хидрокси-, 5-хидрокси-, 4',5-дихидрокси- и 3'-хидрокси-4'-метоксидиклофенак), повечето от които се превръщат в глюкуронови конюгати. Два от тези фенолови метаболити са биологично активни, но в много по-малка степен от диклофенак.

### Елиминиране

Тоталният системен клирънс на диклофенак от плазмата е  $263 \pm 56$  ml/min (сре SD). Крайният полуживот в плазмата е 1-2 часа. Четири от метаболитите, вклю активни, също имат къс плазмен полуживот от 1-3 часа. Един метаболит, 3'-метоксидиклофенак, има много по-дълъг плазмен полуживот, но той е практически неактивен.

Около 60% от приложената доза се екскретират в урината като глюкуронидни конюгати на интактната молекула и като метаболити, повечето от които са също под формата на глюкурониди. По-малко от 1% се екскретират като непроменено вещество. Останалата част от дозата се елиминира като метаболити чрез жлъчката във фецеса.



### Особености на пациентите

Няма съществени възрастови разлики в резорбцията, метаболизма или елиминирането. Въпреки това при малък брой пациенти в старческа възраст 15 минутна интравенозна инфузия води до 50% по-високи плазмени концентрации от очакваните според данните за млади здрави индивиди.

При пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност, от кинетиката на единична доза не може да се направи извод за кумулиране на непромененото вещество при обичайна терапевтична схема. При креатининов клирънс по-малък от 10 ml/min, изчислените равновесни плазмени нива на хидроксиметаболитите са около 4 пъти по-високи от нормата. Въпреки това накрая метаболитите се елиминират през жлъчката.

При пациенти с хроничен хепатит или компенсирана цироза, кинетиката и метаболизма на диклофенак са същите както при пациентите без чернодробно заболяване.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проучвания на токсичност при еднократно и многократно приложение, както и проучвания на генотоксичност, мутагенност и канцерогенност не показват опасност за хората при използване на препоръчителна терапевтична доза. Няма доказателство, че диклофенак има тератогенен потенциал при мишки, плъхове или зайци.

Диклофенак няма влияние върху фертилитета на плъхове. Пренаталното, перинаталното и постнаталното развитие на поколението не е засегнато.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Пропилен гликол  
Бензилов алкохол  
Етанол 96%  
Натриев метабисулфит (E223)  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C, на сухо и защитено от светлина място.  
Да се съхранява на места недостъпни за деца.

### 6.5. Данни за опаковката

ДиклоФЛЕКС 25 mg/ml инжекционен разтвор е поставен в ампули от безцветно неутрално стъкло, тип I, с вместимост 5 ml. 10 броя ампули се поставят в блистер от PVC фолио. Всеки блистер (10 ампули), придружен с листовка за пациента се поставя в картонена кутия.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

#### Реакции на мястото на инжектиране

Съобщени са реакции на мястото на инжектиране след интрамускулно приложение на диклофенак, включително некроза на мястото на инжектиране и емболия cutis medicamentosa, известна също като



синдром на Николау (особено след инцидентно подкожно приложение). По време на интрамускулното приложение на диклофенак трябва да се съобрази избор на подходяща игла и да се спазва техниката на инжектиране.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ДАНСОН-БГ ООД,  
ул. "Отец Паисий" № 26,  
2400 гр. Радомир,  
България,  
тел.: 02 451 93 00,  
e-mail: office@danhsion.com

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 20180004

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

03.01.2018 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

септември, 2022 г.

