

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОФЕНАК-ДАРНИЦЯ
(DICLOFENAC-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

1 мл розчину містить: диклофенаку натрію 25 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію метабісульфіт (Е 223), спирт бензиловий, пропіленгліколь, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або зі злегка жовтуватим відтінком рідина з легким специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак-Дарниця містить диклофенак натрію, нестероїдну сполуку з вираженими протиревматичними, протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями. Пригнічення біосинтезу простагландинів, які відіграють важливу роль у виникненні запалення, болю та пропасниці, вважається основним механізмом дії препарату. При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості препарату зумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується зникненням ознак та симптомів: болю у стані спокою та під час руху, ранішньої ригідності та набряку суглобів, також помітне покращення рухової функції.

Диклофенак має виражений знеболювальний вплив на помірні та тяжкі болі неревматичного походження протягом 15-30 хвилин.

Диклофенак продемонстрував також суттєвий вплив на напади мігрені.

При посттравматичних та післяопераційних станах із наявністю запалення диклофенак швидко полегшує спонтанні болі та болі під час руху і зменшує набряки, спричинені запаленням та ранами.

При застосуванні препарату одночасно з опіоїдними знеболювальними засобами для зняття післяопераційного болю диклофенак суттєво зменшує потребу у них.

Диклофенак натрію *in vitro* в концентраціях, еквівалентних тим, які були досягнуті у людини, не пригнічує синтез протеогліканів у хрящовій тканині.

Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій в ампулах, особливо необхідний для початку лікування запальних та дегенеративних ревматичних хвороб та больового синдрому внаслідок запалення неревматичного походження.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середні максимальні концентрації у плазмі, що становлять приблизно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), досягаються приблизно через 20 хвилин. Об'єм абсорбції може лінійно залежати від величини дози.

У випадку, коли 75 мг диклофенаку необхідно вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середні максимальні концентрації у плазмі крові становлять приблизно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Більш короткий час інфузії веде до вищих максимальних концентрацій у плазмі, у той час як триваліші інфузії призводять до концентрацій, пропорційних до показника інфузії після 3-4 годин. Після внутрішньом'язової ін'єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи застосування супозиторіїв концентрації у плазмі крові швидко зменшуються одразу після досягнення пікових рівнів.

Біодоступність. Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення, тому що приблизно половина активної субстанції метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження») у випадку, коли препарат вводиться пероральним або ректальним шляхом.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умов дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

Розподіл. 99,7 % диклофенаку зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Уявний об'єм розподілу становить 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальні концентрації встановлюються через 2-4 години після досягнення пікового значення у плазмі крові. Уявний період напіввиведення з синовіальної рідини становив від 3 до 6 годин. Через 2 години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрації диклофенаку у синовіальній рідині перевищують цей показник у плазмі крові і залишаються вищими протягом 12 годин.

Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці жінки, яка годувала груддю. Передбачувана кількість препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна 0,03 мг/кг/ добу.

Біотрансформація. Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактною молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5-гідрокси-, 4',5-дигідрокси-, та 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенак), більшість із яких перетворюється у кон'югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є біологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж у диклофенаку.

Виведення. Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення \pm SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі становить 1-2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми – 1-3 години. Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенак, має набагато довший період напіввиведення з плазми крові. Однак цей метаболіт є фактично неактивним.

Приблизно 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактною молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Менше 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Ніякої різниці щодо вікової залежності в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалось. Однак у деяких пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до концентрації у плазмі вищої на 50 %, ніж це спостерігалось у молодих здорових осіб.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення активної речовини. За умов кліренсу креатиніну менш ніж 10 мл/хв рівні гідрокси-метаболітів у плазмі крові при досягненні стаціонарного стану приблизно у 4 рази вищі, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Таким чином, метаболіти остаточно виводяться жовчю.

Пацієнти із захворюваннями печінки. У пацієнтів із хронічним гепатитом або компенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у здорових добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, остеоартрити, спондилоартрити, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної колік;
- болю та набряку після травм і операцій;

- тяжких нападів мігрені.

Препарат при введенні у вигляді внутрішньовенних інфузій призначений для лікування або профілактики післяопераційного болю.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до діючої речовини, метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Як і інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів провокує напад бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням НПЗЗ.
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).
- Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність.
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів (стенокардія, перенесений інфаркт міокарда).
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.
- III триместр вагітності.

У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

Внутрішньовенні інфузії протипоказані при:

- одночасному застосуванні НПЗЗ або антикоагулянту (у тому числі низьких доз гепарину);
- геморагічному діатезі в анамнезі або підтвердженій/підозрюваній цереброваскулярній кровотечі в анамнезі;
- хірургічних втручаннях із високим ризиком кровотечі;
- бронхіальній астмі в анамнезі;
- помірній або тяжкій нирковій недостатності (рівень креатинину у сироватці крові >160 ммоль/л);
- гіповолемії або дегідратації різного генезу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися при застосуванні препаратів диклофенаку у формі розчину для ін'єкцій та/або інших лікарських форм.

Літій. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів літію у сироватці крові.

Дигоксин. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад, β -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнти, особливо особи літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та регулярно

після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ внаслідок збільшення ризику нефротоксичності. *Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди. Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs). Одночасне введення системних НПЗЗ та SSRIs може підвищити ризик кровотечі у травному тракті.

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. Такі стани потребують моніторингу рівнів глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

Холестипол та холестирамін. Одночасне застосування диклофенаку та холестиполу або холестираміну зменшує всмоктування диклофенаку приблизно на 30 % та 60 % відповідно. Препарати слід приймати з інтервалом у кілька годин.

Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Препарати, які стимулюють ферменти, наприклад, рифампіцин, карбамазепин, фенітоїн, звіробій (*Hypericum perforatum*), теоретично здатні зменшувати концентрації диклофенаку у плазмі крові.

Метотрексат. При введенні НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки можуть зростати концентрації метотрексату в крові і збільшуватися токсичність цієї речовини. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

Циклоспорин та такролімус. Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на простагландини нирок. Такий ризик виникає при лікуванні такролімусом. У зв'язку з цим його слід застосовувати у нижчих дозах, ніж хворим, які циклоспорин не отримують.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ.

Фенітоїн. При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв'язку з очікуваним збільшенням експозиції фенітоїну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, зменшити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон. НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

Потужні інгібітори CYP2C9. Обережність рекомендується при одночасному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Особливості застосування.

Загальні

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

Слід уникати застосування препарату із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і можливість розвитку додаткових побічних ефектів.

Слід бути обережними при призначенні препарату пацієнтам літнього віку. Зокрема, для пацієнтів літнього віку зі слабким здоров'ям та для хворих із низьким показником маси тіла слід застосовувати найнижчі ефективні дози.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Метабісульфінатрію у розчині для ін'єкцій також може призвести до окремих тяжких реакцій гіперчутливості та до бронхоспазму.

Вплив на травну систему

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров'ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідним є ретельне медичне спостереження; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі. Ризик шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій вищий при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій у разі застосування НПЗЗ, особливо таких, як шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування слід починати та підтримувати найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад ацетилсаліцилова кислота) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Вплив на печінку

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо диклофенак призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування препаратом як застережний захід слід призначати регулярний нагляд за функціями печінки.

Якщо порушення функцій печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинofilія, висипання), застосування препарату слід припинити.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо препарат застосовують пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування диклофенаку необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати із збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідним є проведення відповідного моніторингу та надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане із незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, за необхідністю застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні, що не перевищує 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які можуть трапитися у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові. Як і інші НПЗЗ диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Астма в анамнезі

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів з набряком слизової оболонки носа (назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше, ніж у інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків /анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

У I і II триместрах вагітності препарат Диклофенак-Дарниця можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, лише в мінімальній ефективній дозі.

Тривалість лікування повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо. Як і інші НПЗЗ, препарат протипоказаний в останньому триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона /плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Якщо Диклофенак-Дарниця необхідно застосувати жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функцій нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном.

Вплив на матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

- можливі подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;
- гальмування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, Диклофенак-Дарниця протипоказаний у III триместрі вагітності.

Період годування груддю. Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, Диклофенак-Дарниця не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Як і інші НПЗЗ, Диклофенак-Дарниця може вплинути на фертильність жінки. Препарат не слід застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають труднощі із заплідненням або тим, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, необхідно припинити застосування препарату Диклофенак-Дарниця.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам, у яких під час лікування препаратом Диклофенак-Дарниця спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, слід утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати у найменших рекомендованих дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи завдання лікування у кожного пацієнта окремо.

Препарат Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, не застосовувати більше 2 днів. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками Диклофенак-Дарниця.

Внутрішньом'язова ін'єкція.

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно виконувати наступні правила.

Доза зазвичай становить 75 мг (1 ампула) на добу, яку слід вводити шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза. У тяжких випадках добову дозу можна збільшити до 2 ін'єкцій по 75 мг, між якими слід витримати інтервал у кілька годин (по 1 ін'єкції в кожен сідницю). Як альтернатива 75 мг можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклофенак-Дарниця (наприклад таблетками) до загальної максимальної сумарної добової дози 150 мг.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням 1 ампули 75 мг, дозу слід вводити одразу ж після застосування диклофенаквмісних супозиторіїв по 100 мг у той же день (у разі необхідності). Загальна добова доза не має перевищувати 175 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування препарату для лікування нападів мігрені більше, ніж 1 день.

Внутрішньовенні інфузії.

Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції. Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Диклофенак-Дарниця, залежно від необхідної її тривалості, 1 ампулу препарату слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, буферизованого розчином бікарбонату натрію для ін'єкцій (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 % або відповідний об'єм іншої концентрації), який взяли зі щойно відкритого контейнера. Використовувати можна тільки прозорі розчини. Якщо в розчині є кристали або осад, для інфузії його застосовувати не можна.

Рекомендовані два альтернативні режими дозування препарату Диклофенак-Дарниця, розчину для ін'єкцій.

- Для лікування помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин. У разі необхідності лікування можна повторити через 4-6 годин, але доза не має перевищувати 150 мг на добу.
- Для профілактики післяопераційного болю через 15 хвилин – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25-50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

Пацієнти літнього віку

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗЗ слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози (див. також розділ «Особливості застосування»); також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ.

Рекомендована максимальна добова доза препарату Диклофенак-Дарниця становить 150 мг.

Діти.

Диклофенак-Дарниця у даній лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, дзвін у вухах, втрата свідомості або судоми. У випадку тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування. Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Наступні небажані ефекти включають явища, пов'язані з введенням препарату Диклофенак-Дарниця розчину для ін'єкцій та/або інших лікарських форм диклофенаку за умов короткострокового і довготривалого застосування.

З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична та псевдоанафілактична реакції (включаючи гіпотензію та шок), ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні розлади: дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні жахи, дратівливість, психічні розлади, сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт, порушення чутливості, порушення відчуття при дотику.

З боку органів зору: розлад зору, затуманення зору, диплопія, неврит зорового нерва.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, дзвін у вухах, порушення слуху.

З боку серця: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

З боку органів дихання: астма (включаючи диспное), бронхоспазм, пневмоніт.

З боку травної системи: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника з кровотечею або без неї або з перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит, у тому числі виразковий стоматит, глосит, розлад ковтання, мембранні стриктури тонкого кишечника, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: збільшення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки, миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, кропив'янка, бульозні висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфолюативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: загальне нездужання, реакція на місці ін'єкції, біль, затвердіння, набряк, некроз у місці ін'єкції, абсцес у місці ін'єкції.

Інші: імпотенція.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій в одній ємкості.

Розчини для інфузії натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % без бікарбонату натрію у якості добавки мають ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Інші розчини для інфузії не слід застосовувати.

Упаковка.

По 3 мл в ампулі; по 10 ампул у коробці; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 або 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИКЛОФЕНАК-ДАРНИЦА
(DICLOFENAC-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: diclofenac;

1 мл раствора содержит: диклофенака натрия 25 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия метабисульфит (Е 223), спирт бензиловый, пропиленгликоль, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость с легким специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Диклофенак-Дарниця содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Подавление биосинтеза простагландинов, которые играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки, считается основным механизмом действия препарата. При ревматических заболеваниях противовоспалительные и обезболивающие свойства препарата обуславливают клинический ответ, характеризующийся исчезновением признаков и симптомов: боли в покое и при движении, утренней ригидности и отека суставов, также заметное улучшение двигательной функции.

Диклофенак обладает выраженным обезболивающим воздействием на умеренные и тяжелые боли неревматического происхождения в течение 15-30 минут. Диклофенак продемонстрировал также существенное влияние на приступы мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях с наличием воспаления диклофенак быстро облегчает спонтанные боли и боли при движении и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами. При применении препарата одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли диклофенак существенно уменьшает потребность в них.

Диклофенак натрия *in vitro* в концентрациях, эквивалентных тем, которые были достигнуты у человека, не подавляет синтез протеогликанов в хрящевой ткани. Диклофенак-Дарниця, раствор для инъекций в ампулах, особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических болезней и болевого синдрома вследствие воспаления неревматического происхождения.

Фармакокинетика.

Абсорбция. После введения 75 мг диклофенака путем инъекции абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, которые составляют примерно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигается через 20 минут. Объем абсорбции может линейно зависеть от величины дозы.

В случае, когда 75 мг диклофенака необходимо вводить путем инфузии в течение 2 часов, средние максимальные концентрации в плазме крови составляют примерно 1,9 мкг/мл (5,9 мкмоль/л). Более короткое время инфузии ведет к высшим максимальным концентрациям в плазме, в то время как более длительные инфузии приводят к концентрациям, пропорциональным к показателю инфузии после 3-4 часов. После внутримышечной инъекции или приема желудочно-резистентных таблеток или применения суппозитория концентрации в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней.

Биодоступность. Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после перорального или ректального введения, так как примерно половина активной субстанции метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения») в случае, когда препарат вводится пероральным или ректальным путем.

Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения. При соблюдении рекомендуемых интервалов дозирования накопление препарата не происходит.

Распределение. 99,7 % диклофенака связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином (99,4 %). Предположительный объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак попадает в синовиальную жидкость, где максимальные концентрации устанавливаются через 2-4 часа после достижения пикового значения в плазме крови. Предположительный период полувыведения из синовиальной жидкости составлял от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрации диклофенака в синовиальной жидкости превышают этот показатель в плазме крови и остаются высокими на протяжении 12 часов.

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

Биотрансформация. Метаболизм диклофенака происходит частично путем глюкуронизации интактной молекулы, но в основном путем однократного 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 глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов являются биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем у диклофенака.

Выведение. Общий системный клиренс диклофенака в плазме крови составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение \pm SD). Терминальный 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 гораздо более длительный период полувыведения из плазмы крови. Однако этот метаболит является фактически неактивным.

Примерно 60 % введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронидного конъюгата интактной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1 % выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

Специальные группы пациентов.

Пожилые пациенты. Никакой разницы в возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось. Однако у некоторых пациентов пожилого возраста 15-минутная внутривенная инфузия привела к концентрации в плазме на 50 % выше, чем это наблюдалось у молодых здоровых лиц.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ждать накопления активного вещества. В условиях клиренса креатинина менее 10 мл/мин уровни гидрокси-метаболитов в плазме крови при достижении стационарного состояния примерно в 4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Таким образом, метаболиты окончательно выводятся желчью.

Пациенты с заболеваниями печени. У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака являются такими же, как и у здоровых добровольцев.

Клинические характеристики.

Показания.

Препарат при внутримышечном введении предназначен для лечения:

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

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

Противопоказания.

- Известная повышенная чувствительность к действующему веществу, метабисульфиту или к любым другим компонентам препарата.
- Как и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), диклофенак также противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов провоцирует приступ бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита.
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанные с предыдущим лечением НПВС.
- Активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующая язвенная болезнь /кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизода установленной язвы или кровотечения).
- Воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность.
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- Ишемическая болезнь сердца у пациентов (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда).
- Цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеющих эпизоды преходящих ишемических атак.
- Заболевания периферических артерий.
- Лечение периоперационной боли при аортокоронарном шунтировании (или использования аппарата искусственного кровообращения).
- Высокий риск развития послеоперационных кровотечений, несвертывания крови, нарушений гемостаза, гемопозитических нарушений или цереброваскулярных кровотечений.
- III триместр беременности.

В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям.

Внутривенные инфузии противопоказаны при:

- одновременном применении НПВС или антикоагулянта (в том числе низких доз гепарина);
- геморрагическом диатезе в анамнезе или подтвержденном/подозреваемом цереброваскулярном кровотечении;
- хирургических вмешательствах с высоким риском кровотечения;
- бронхиальной астме в анамнезе;
- умеренной или тяжелой почечной недостаточности (уровень креатинина в сыворотке крови >160 ммоль/л);
- гиповолемии или дегидратации различного генеза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ниже приведены взаимодействия, наблюдаемые при применении препаратов диклофенака в форме раствора для инъекций и/или других лекарственных форм.

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

Дигоксин. При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней дигоксина в сыворотке крови.

Диуретики и антигипертензивные средства. Как и другие НПВС, сопутствующее применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, β -блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного влияния через ингибирование синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Таким образом, подобную комбинацию следует применять с осторожностью, а пациенты, особенно лица пожилого возраста, должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и регулярно после нее, особенно касательно диуретиков и ингибиторов АПФ вследствие увеличения риска нефротоксичности.

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

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

Антикоагулянты и антитромботические средства. Рекомендуется принять меры, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, которые получают диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов. Как и другие НПВС, диклофенак в высоких дозах может временно подавлять агрегацию тромбоцитов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs). Одновременное введение системных НПВС и SSRIs может повысить риск кровотечения в пищеварительном тракте.

Противодиабетические препараты. Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными гипогликемическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи как гипогликемического, так и гипергликемического воздействия, требующие изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровня глюкозы в крови, что является мерой предосторожности при сопутствующей терапии.

Холестипол и холестирамин. Одновременное применение диклофенака и холестипола или холестирамина уменьшает всасывание диклофенака примерно на 30 % и 60 % соответственно. Препараты следует принимать с интервалом в несколько часов.

Препараты, стимулирующие ферменты, которые метаболизируют лекарственные средства.

Препараты, стимулирующие ферменты, например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*), теоретически способны уменьшать концентрации диклофенака в плазме крови.

Метотрексат. При введении НПВС менее чем за 24 часа до или после лечения метотрексатом рекомендуется быть осторожными, так как могут расти концентрации метотрексата в крови и увеличиваться токсичность этого вещества. Диклофенак может угнетать клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня метотрексата. Это взаимодействие опосредовано через накопление метотрексата в результате нарушения почечной экскреции в присутствии НПВС.

Циклоспорин и такролимус. Диклофенак, как и другие НПВС, может увеличивать нефротоксичность циклоспоринона через влияние на простагландины почек. Такой риск возникает при лечении такролимусом. В связи с этим его следует применять в более низких дозах, чем больным, циклоспорин не получают.

Антибактериальные хинолоны. Существуют отдельные данные относительно судорог, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС. *Фенитоин.* При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови в связи с ожидаемым увеличением экспозиции фенитоина.

Сердечные гликозиды. Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВС может усилить сердечную недостаточность, снизить скорость клубочковой фильтрации и повысить уровень гликозидов в плазме крови.

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

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

Особенности применения.

Общие

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

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

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

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

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

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

Влияние на пищеварительную систему

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

При применении всех НПВС, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение; особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, или с наличием язвы желудка или кишечника, кровотечения и перфорации в анамнезе. Риск желудочно-кишечных кровотечений, образования язв или перфорации выше при увеличении дозы НПВС, включая диклофенак, а также у пациентов с наличием в анамнезе язвы, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации.

Пожилые пациенты имеют повышенную частоту нежелательных реакций при применении НПВС, особенно таких, как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск токсического воздействия на пищеварительную систему у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у пожилых пациентов, лечение следует начинать и поддерживать самыми низкими эффективными дозами.

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

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

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Влияние на печень

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

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

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

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

Предостережения необходимы в случае, если препарат применяют у пациентов с печеночной порфирией, из-за вероятности провокации приступа.

Влияние на почки

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

Воздействие на кожу

В связи с приемом НПВС, в том числе диклофенака, очень редко были зарегистрированы серьезные реакции со стороны кожи (некоторые из них были летальными), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Очевидно, высокий риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии, в большинстве случаев – в течение первого месяца лечения. Применение диклофенака следует прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражений слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности. *Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани* У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки. Поскольку сердечно-сосудистые риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять как можно более короткий период и в самой эффективной дозе. Следует периодически пересматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию. С осторожностью применять пациентам в возрасте от 65 лет. Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимо проведение соответствующего мониторинга и дача рекомендации, поскольку в связи с приемом НПВС, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг/сутки) в течение длительного времени, может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например инфаркта миокарда или инсульта). Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, устойчивой ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярной болезнью назначать диклофенак не рекомендуется, при необходимости применение возможно только после тщательной оценки риска-пользы только в дозировке, не превышающей 100 мг в сутки. Подобную оценку следует провести перед началом

долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курением).

Пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения серьезных случаев (боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которые могут случиться в любое время. В этом случае надо немедленно обратиться к врачу.

Влияние на гематологические показатели

При длительном применении препарата, как и других НПВС, рекомендуется мониторинг анализа крови. Как и другие НПВС, диклофенак может временно подавлять агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за больными с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

Астма в анамнезе

У больных бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, пациентов с отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными ринитам симптомами) чаще, чем у других, возникают реакции на НПВС, похожие на обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница. В связи с этим таким больным рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается больных с аллергией на другие вещества, которая проявляется кожными реакциями, зудом или крапивницей.

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

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

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

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

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если Диклофенак-Дарница необходимо применить женщинам, которые стремятся забеременеть, или в I триместре беременности, доза должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения – как можно короче.

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

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);
- нарушение функций почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнионом.

Влияние на мать и новорожденного, а также в конце беременности:

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

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

Итак, Диклофенак-Дарница противопоказан в III триместре беременности.

Период кормления грудью. Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, чтобы избежать нежелательного воздействия на младенца, Диклофенак-Дарница не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность. Как и другие НПВС, Диклофенак-Дарница может повлиять на фертильность женщины. Препарат не следует применять женщинам, планирующим беременность. Женщинам, которые испытывают трудности с оплодотворением или тем, кто проходил обследование вследствие infertility, необходимо прекратить применение препарата Диклофенак-Дарница.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

Способ применения и дозы.

Препарат следует применять в самых низких рекомендуемых дозах в течение самого короткого периода времени, учитывая задачи лечения у каждого пациента отдельно.

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

Внутримышечная инъекция.

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

Доза обычно составляет 75 мг (1 ампула) в сутки, которую следует вводить путем глубокой инъекции в верхний внешний сектор большой ягодичной мышцы. В тяжелых случаях суточную дозу можно увеличить до 2 инъекций по 75 мг, между которыми следует выдержать интервал в несколько часов (по 1 инъекции в каждую ягодицу). Как альтернатива 75 мг можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Диклофенак-Дарница (например таблетками) до общей максимальной суммарной суточной дозы 150 мг.

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

Нет доступных данных по применению препарата для лечения приступов мигрени больше, чем 1 день.

Внутривенные инфузии.

Диклофенак-Дарница, раствор для инъекций, не следует вводить в виде болюсной инъекции.

Непосредственно перед началом инфузии Диклофенак-Дарница, в зависимости от необходимой ее продолжительности, 1 ампулу препарата следует развести в 100-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, буферизированного раствором бикарбоната натрия для инъекций (0,5 мл 8,4 % раствора или 1 мл 4,2 % или соответствующий объем другой концентрации), который взяли из только что открытого контейнера. Использовать можно только прозрачные растворы. Если в растворе есть кристаллы или осадок, для инфузии его применять нельзя.

Рекомендованы два альтернативных режима дозирования препарата Диклофенак-Дарница, раствора для инъекций.

- Для лечения умеренной и тяжелой послеоперационной боли 75 мг необходимо вводить непрерывно от 30 минут до 2 часов. В случае необходимости лечение можно повторить через 4-6 часов, но доза не должна превышать 150 мг в сутки.
- Для профилактики послеоперационной боли через 15 минут – 1 час после хирургического вмешательства необходимо ввести нагрузочную дозу 25-50 мг, после этого необходимо применить непрерывную инфузию примерно 5 мг/час до максимальной суточной дозы 150 мг.

Пациенты пожилого возраста

Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика препарата не ухудшается до любой клинически

значимой степени, НПВС следует применять с осторожностью таким пациентам, которые, как правило, более склонны к развитию нежелательных реакций. В частности, ослабленным пациентам пожилого возраста или пациентам с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы (см. также раздел «Особенности применения»); также пациентов необходимо обследовать на предмет желудочно-кишечных кровотечений при лечении НПВС.

Рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Диклофенак-Дарница составляет 150 мг.

Дети.

Диклофенак-Дарница в данной лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан для применения детям.

Передозировка.

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

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

Побочные реакции.

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

Следующие побочные эффекты включают явления, связанные с введением препарата Диклофенак-Дарница раствора для инъекций и/или других лекарственных форм диклофенака в условиях краткосрочного и длительного применения.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластической анемии), агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактическая и псевдоанафилактическая реакции (включая гипотензию и шок), ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические расстройства: дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психические расстройства, спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость, парестезии, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство чувства вкуса, инсульт, нарушение чувствительности, нарушения ощущения при прикосновении.

Со стороны органов зрения: расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия, неврит зрительного нерва.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго, звон в ушах, нарушение слуха.

Со стороны сердца: сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Со стороны сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны органов дыхания: астма (включая диспноэ), бронхоспазм, пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, абдоминальная боль, метеоризм, анорексия, гастрит, гастроинтестинальные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника с кровотечением или без него или с перфорацией (иногда с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста), колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит, в том числе

язвенный стоматит, глоссит, расстройство глотания, мембранные стриктуры тонкого кишечника, панкреатит.

Гепатобилиарные расстройства: повышение уровня трансаминаз, гепатит, желтуха, нарушение функции печени, мгновенный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

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

Со стороны почек и мочевыводящих путей: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата: общее недомогание, реакция в месте инъекции, боль, затвердение, отек, некроз в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции.

Другие: импотенция.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Диклофенак-Дарница, раствор для инъекций, нельзя смешивать с другими растворами для инъекций в одной емкости.

Растворы для инфузий натрия хлорида 0,9 % или глюкозы 5 % без бикарбоната натрия в качестве добавки имеют риск перенасыщения, что может привести к образованию кристаллов или осадка. Другие растворы для инфузий не следует применять.

Упаковка.

По 3 мл в ампуле; по 10 ампул в коробке; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.