

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
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), бензиловий спирт, пропіленгліколь, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого 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.
- Алергічна реакція на інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад, ацетилсаліцилову кислоту, ібупрофен, яка може виражатися нападами астми, ринітом, висипами на шкірі, набряком обличчя.
- Активна виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація.
- Тяжка форма печінкової або ниркової недостатності.
- Виражена серцева недостатність.
- III триместр вагітності.
- Період годування груддю.
- У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

Внутрішньовенні інфузії протипоказані при:

- одночасному лікуванні іншими НПЗЗ або антикоагулянтами (за винятком низьких доз гепарину);



- геморагічному діатезі в анамнезі або підтвердженій/підозрюваній цереброваскулярній кровотечі;
- 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.

Спосіб застосування та дози.

Загальна рекомендація – дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід приймати протягом найменшого можливого терміну.

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

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

Внутрішньовенні інфузії.

Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болусної ін'єкції.

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Диклофенак-Дарниця, залежно від необхідної її тривалості, слід розвести у 100-500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, буферизованого розчином бікарбонату натрію для ін'єкції (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 % або відповідний об'єм іншої концентрації), що взяли зі щойно відкритого контейнера; додати до цього розчину вміст 1 ампули препарату Диклофенак-Дарниця. 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 кілька годин, але доза не має перевищувати 150 мг протягом будь-якого періоду у 24 години.

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.

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат описані в такому порядку за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); надзвичайно рідко ($< 1/10000$), включаючи окремі повідомлення.

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.

Інфекції та інвазії: дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції.

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

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

Психічні розлади: дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психічні розлади.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість; дуже рідко – парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт, порушення відчуття при дотику.

З боку органа зору: дуже рідко – розлад зору, затуманення зору, диплопія.

З боку органа слуху та лабіринту: часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, порушення слуху.

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

З боку судинної системи: дуже рідко – артеріальна гіпертензія, васкуліт.

З боку органів дихання: рідко – астма (включаючи диспное), бронхоспазм; дуже рідко – пневмоніт.

З боку травної системи: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без неї, перфорації); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит, глосит, розлад ковтання, діафрагмо-подібні стриктури тонкого кишечника, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: часто – збільшення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; дуже рідко – миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипи; рідко – кропив'янка;

дуже рідко – бульозні висипання, екзема, еритема, різні види еритем, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ексфолюативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

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

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: часто – реакція на місці ін'єкції, біль, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції.

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми як блювання, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дзвін у вухах або судоми. У випадку тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування. Лікування гострого отруєння нестероїдними протизапальними засобами складається у першу чергу з підтримуючих заходів та симптоматичного лікування. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, гастроінтестинальні порушення та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення нестероїдних протизапальних засобів внаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивним метаболізмом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Диклофенак-Дарниця не слід застосовувати під час I-II триместрів. Як і з іншими нестероїдними протизапальними засобами, застосування під час III триместру протипоказане внаслідок можливого розвитку відсутності скорочення матки та/або передчасного закриття *ductus arteriosus*.

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, Диклофенаку-Дарниця не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, Диклофенак-Дарниця може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають ускладнення із заплідненням або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, необхідно припинити застосування препарату Диклофенак-Дарниця.

Діти.

Внаслідок значного впливу препарату Диклофенак-Дарниця у даній лікарській формі розчину для ін'єкцій не застосовують дітям.

Особливості застосування.

При застосуванні всіх нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорації можуть бути летальними і можуть виникати у будь-який період часу впродовж лікування, з або без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. У хворих літнього віку ці явища мають зазвичай більш серйозні наслідки. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі у хворих, які отримують Диклофенак-Дарниця, даний лікарський засіб необхідно відмінити.

Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, спостерігалися серйозні реакції з боку шкіри, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик виникнення даних реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків поява цих реакцій відбувається в межах першого місяця лікування. Застосування препарату Диклофенак-Дарниця слід припинити при першій появі висипу на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко без попередньої експозиції диклофенаку, можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні. Метабісульфіт натрію у розчині для ін'єкцій також може призвести до окремих тяжких реакцій гіперчутливості та бронхоспазму.

НПЗЗ можуть збільшити ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть виявитися летальними, у зв'язку з чим Диклофенак-Дарниця не рекомендується застосовувати для лікування післяопераційного болю під час операції з аортокоронарного шунтування.

Як і інші НПЗЗ, Диклофенак-Дарниця завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Застереження.

Загальні. Слід уникати застосування препарату Диклофенак-Дарниця з системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 через відсутність будь-якої синергічної користі і можливості розвитку додаткових побічних ефектів.

Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку з слабким здоров'ям та для пацієнтів із низькою масою тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

Астма в анамнезі. У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, набряк слизової оболонки носа (тобто назальні поліпи), хронічні обструктивні захворювання легень або хронічні інфекції дихальних шляхів (особливо пов'язаних з алергічними подібними до ринітів симптомами) частіше за інших виникають реакції на НПЗЗ схожі на загострення астми (які також пов'язані з переносимістю аналгетиків/аналгетичної астми), 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 на алергію на інші речовини, наприклад, зі шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Особливі застереження рекомендуються у випадку, коли Диклофенак-Дарниця застосовується парентерально пацієнтам з бронхіальною астмою, оскільки симптоми можуть загострюватися.

Вплив на шлунково-кишковий тракт. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при призначенні препарату Диклофенак-Дарниця пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або з анамнезом, що передбачає наявність виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації, обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі у ШКТ збільшується з підвищенням дози і у хворих з

виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації та у людей літнього віку.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на ШКТ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у людей літнього віку, лікування починають та підтримують 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 ШКТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії з застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти з шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ШКТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні ліки, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти, антитромботичні засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Диклофенак-Дарниця необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких є запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона або неспецифічні виразкові коліти та встановлювати ретельний медичний нагляд та відповідні застережні заходи, в зв'язку з тим, що їх стан може загострюватися.

Вплив на печінку. Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Диклофенак-Дарниця 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 Диклофенак-Дарниця (таблетками), призначається регулярний нагляд за функціями печінки у якості застережних заходів. Якщо порушення функції 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 Диклофенак-Дарниця слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у випадку, коли Диклофенак-Дарниця застосовують пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокації нападу.

Вплив на нирки. Оскільки при лікуванні НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок (у т. ч. функціональною нирковою недостатністю на тлі гіповолемії, нефротичного синдрому, вовчакової нефропатії та декомпенсованого цирозу печінки), артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та для пацієнтів із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад, до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках у якості застережних заходів рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на гематологічні показники. При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові. Як і інші НПЗЗ, Диклофенак-Дарниця може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

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. Таким чином, подібну комбінацію застосовують 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. Супутнє лікування з препаратами калію може бути пов'язане з збільшенням рівнів калію у сироватці крові, що вимагає перебування хворих під постійним контролем.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди. Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку ШКТ.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережні заходи, 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.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs). Супутнє 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 із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, 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.

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.

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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак-Дарниця містить диклофенак натрію, нестероїдну сполуку з вираженими протиревматичними, протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями. Пригнічення біосинтезу простагландинів, яке було продемонстроване у експериментах, вважається основним механізмом його дії. Простагландини відіграють важливу роль у виникненні запалення, болу та пропасниці.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та знеболювальні властивості препарату зумовлюють клінічну відповідь, яка характеризується вираженим зникненням ознак та симптомів: болю у стані спокою та під час руху, вранішньої ригідності та набряку суглобів, також помітне покращення рухової функції.

Диклофенак здатен посилити 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.

Якщо препарат застосовують одночасно з опіоїдними знеболювальними засобами для зняття післяопераційного болю, диклофенак суттєво зменшує їх необхідність.

Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій в ампулах, особливо необхідний для початку лікування запальних та дегенеративних ревматичних хвороб та больового стану 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 мікрограм/мл (8 мікромоль/л), досягаються приблизно після 20 хв. Об'єм абсорбції може лінійно залежати від величини дози.

У випадку, коли 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середні максимальні концентрації у плазмі становлять приблизно 1,9 мікрограм/мл (5,9 мікромоль/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 знижуються одразу після досягнення пікових рівнів.

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 проходу 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 складає 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.

Біотрансформація.

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактною молекулою, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилування 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'югат 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 становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення \pm SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі становить 1-2 години. Четверо з метаболітів, 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 інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч із фекаліями.

Спеціальні групи пацієнтів.

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 крові вищої на 50 %, ніж це спостерігалось у молодих здорових осіб.

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 нормальних осіб.

Таким чином, метаболіти остаточно виводяться з жовчю.

У пацієнтів із хронічним гепатитом або недекомпенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у пацієнтів без захворювання печінки.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

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

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.

Термін придатності. 3 роки.

Приготовлені розчини для інфузії підлягають негайному використанню.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

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.

ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.

Угоджено з матеріалами
реєстраційного доповіді та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
19.01.11 № 15
Регистрационное удостоверение
№ UA/4060/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
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), бензиловый спирт, пропиленгликоль, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства (НПВС). Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Код АТС М01А В05.

Клинические характеристики.

Показания.

Препарат при внутримышечного введении предназначен для лечения:

- воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, внесуставного ревматизма;
- острых приступов подагры;
- почечной и желчной 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 гиперчувствительность к действующему веществу, метабисульфиту или к любым другим компонентам препарата.
- Аллергическая реакция на другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например, ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, которая может выражаться приступами астмы, ринитом, сыпью на коже, отеком лица.
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Тяжелая форма печеночной или почечной недостаточности.
- Выраженная сердечная недостаточность.
- III триместр беременности.
- Период кормления грудью.
- В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям.

ОРИГИНАЛ

Внутривенные инфузии противопоказаны при:

- одновременном лечении другими НПВС или антикоагулянтами (за исключением 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.

Способ применения и дозы.

Общая рекомендация – дозу следует подбирать индивидуально, начиная с минимальной эффективной дозы, и следует принимать в течение наименьшего возможного срока. Препарат Диклофенак-Дарница, раствор для инъекций, не применять более 2 дней; при необходимости лечение можно продолжать таблетками Диклофенак-Дарница.

Внутримышечные инъекции.

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

Доза обычно составляет 1 ампулу 75 мг в сутки путем глубокой инъекции в верхний наружный сектор большой ягодичной мышцы. В тяжелых случаях (например, колики), суточную дозу можно увеличить до 2 инъекций по 75 мг, между которыми соблюдают интервал в несколько часов (по 1 инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы 1 ампулу по 75 мг можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Диклофенак-Дарница (например, таблетками) к общей максимальной суточной дозы 150 мг.

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

Внутривенные инфузии.

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

Непосредственно перед началом инфузии Диклофенак-Дарница, в зависимости от требуемой ее продолжительности, следует развести в 100-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, буферизованного раствором бикарбоната натрия для инъекции (0,5 мл 8,4 % раствора или 1 мл 4,2 % или соответствующий объем другой концентрации), что взяли из только что открытого контейнера; добавить к этому раствору содержимое 1 ампулы препарата Диклофенак-Дарница. Использовать можно только прозрачные растворы. Если в растворе появляются 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. При необходимости лечение можно повторить через несколько часов, но доза не должна превышать 150 мг в течение любого периода за 24 часа.

Для профилактики послеоперационной боли через 15 минут – 1 час после хирургического вмешательства нужно ввести нагрузочную дозу 25-50 мг, после этого необходимо применить непрерывную инфузию примерно 5 мг/час до максимальной суточной дозы 150 мг.

Побочные реакции.

Побочные реакции на препарат описаны в таком порядке по частоте: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $<1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $<1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); *чрезвычайно редко* ($<1/10000$), включая отдельные сообщения.

Следующие нежелательные эффекты включают явления, связанные с введением препарата Диклофенак-Дарница раствора для инъекций и/или других лекарственных форм диклофенака при краткосрочном и длительном применении.

Инфекции и инвазии: очень редко – абсцесс в месте инъекции.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

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

Психические расстройства: очень редко – дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психические расстройства.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; редко – сонливость, очень редко – парестезии, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство чувства вкуса, инсульт, нарушение ощущения при прикосновении.

Со стороны органа зрения: очень редко – расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия.

Со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго, очень редко – звон в ушах, нарушение слуха.

Со стороны сердца: очень редко – ощущение сердцебиения, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Со стороны сосудистой системы: очень редко – артериальная гипертензия, васкулит.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, абдоминальная боль, метеоризм, анорексия, редко – гастрит, гастроинтестинальные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с кровотечением или без нее, перфорации), очень редко – колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит, глоссит, расстройство глотания, диафрагмоподобные стриктуры тонкого кишечника, панкреатит.

Гепатобилиарные расстройства: часто – увеличение уровня трансаминаз, редко – гепатит, желтуха, нарушение функции печени, очень редко – мгновенный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

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

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

Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата: часто – реакция на месте инъекции, боль, затвердение, редко – отек, некроз в месте инъекции.

Передозировка.

Симптомы

Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенака отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы как рвота, гастроинтестинальные кровотечения, диарея, головокружение, звон в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение

Лечение острого отравления НПВС состоит в первую очередь из поддерживающих мероприятий и симптоматического лечения. Поддерживающие мероприятия и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, гастроинтестинальные нарушения и угнетение дыхания. Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут

гарантировать вывод НПВС вследствие их высокого связывания с белками плазмы крови и интенсивным метаболизмом.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Диклофенак-Дарница не следует применять во время I-II триместров. Как и с другими нестероидными противовоспалительными средствами, применение во время III триместра противопоказано вследствие возможного развития отсутствия сокращения матки и/или преждевременного закрытия *ductus arteriosus*.

Период кормления грудью. Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, во избежание нежелательного влияния 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 рекомендуют женщинам, которые планируют забеременеть. Женщины, имеющие осложнения с оплодотворением или те, кто проходил обследование в результате infertility, должны прекратить применение препарата Диклофенак-Дарница.

Дети.

Вследствие значительного влияния препарата Диклофенак-Дарница в форме раствора для инъекций не применяют детям.

Особенности применения.

При применении всех нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) желудочно-кишечное кровотечение, язвы или перфорации могут быть летальными и могут возникать в любой период времени на протяжении лечения, с или без предварительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных явлений в анамнезе. У больных пожилого возраста эти явления имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения у больных, получающих Диклофенак-Дарница, данное лекарственное средство необходимо отменить.

Очень редко в связи с применением НПВС, включая диклофенак, наблюдались серьезные реакции со стороны кожи, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Самый высокий риск возникновения данных реакций у пациентов существует в начале курса лечения, в большинстве случаев появление этих реакций происходит в пределах первого месяца лечения. Применение препарата Диклофенак-Дарница следует прекратить при первом появлении сыпи на коже, поражений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Как и при применении других НПВС, редко без предварительной экспозиции диклофенака, могут также возникнуть аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные. Метабисульфит натрия в растворе для инъекций может привести к отдельным тяжелым реакциям гиперчувствительности и бронхоспазму.

НПВС могут увеличить риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут оказаться летальными, в связи с чем, Диклофенак-Дарница не рекомендуется применять для лечения послеоперационной боли во время операции по аортокоронарному шунтированию.

Как и другие НПВС, Диклофенак-Дарница благодаря своему фармакодинамическому действию может маскировать признаки и симптомы инфекции.

Предостережения.

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

Следует быть осторожными при назначении препарата лицам пожилого возраста. В частности, для людей пожилого возраста со слабым здоровьем и для пациентов с низкой массой тела рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы.

Астма в анамнезе. У больных бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (т.е. назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанных с аллергическими, подобными ринитам, симптомами) чаще других возникают реакции на НПВС, похожие на обострение астмы (которые также связаны с переносимостью анальгетиков/анальгетиковой астмой), отек Квинке или крапивница. В связи с этим таким больным рекомендованы специальные меры предосторожности (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается больных аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Особые предостережения рекомендуются в случае, когда Диклофенак-Дарница применяется парентерально пациентам с бронхиальной астмой, так как симптомы могут обостряться.

Влияние на пищеварительный тракт. Как и при применении других НПВС, при назначении препарата Диклофенак-Дарница пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или с анамнезом, предусматривающим наличие язвы желудка или кишечника, кровотечение или перфорации, обязательно медицинское наблюдение и особая осторожность. Риск возникновения кровотечения в ЖКТ увеличивается с повышением дозы и у больных с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у людей пожилого возраста.

Чтобы снизить риск токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у людей пожилого возраста лечение начинают и поддерживают наименьшими 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, предположительно, повышают риск нежелательного воздействия на ЖКТ, следует рассмотреть вопрос о применении комбинированной терапии с применением защитных средств (например, ингибиторов протонного насоса или мизопростол). Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ЖКТ).

Предосторожность также нужна для больных, которые получают сопутствующие лекарства, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Диклофенак-Дарница необходимо с осторожностью назначать больным, в анамнезе которых имеются воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона или неспецифические язвенные колиты, и устанавливать тщательное медицинское наблюдение и соответствующие меры предосторожности, в связи с тем, что их состояние может обостряться.

Влияние на печень. Тщательное медицинское наблюдение требуется в случае, когда Диклофенак-Дарница назначают пациентам с нарушенной функцией печени, поскольку их состояние может обостряться.

Как и при применении других НПВС, уровень одного и более печеночных энзимов может повышаться. Во время долгосрочного лечения препаратом Диклофенак-Дарница (таблетками или суппозитории), назначается регулярное наблюдение за функцией печени в качестве меры предосторожности. Если нарушения функции печени сохраняются или ухудшаются, если клинические признаки или симптомы могут быть связаны с прогрессирующими заболеваниями печени, или если наблюдаются другие проявления (например, эозинофилия, сыпь), применение препарата Диклофенак-Дарница следует прекратить. Течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предостережения необходимы в случае, когда Диклофенак-Дарница применяют пациентам с печеночной порфирией из-за вероятности провокации приступа.

Влияние на почки. Поскольку при лечении НПВС сообщалось о задержке жидкости и отеке, особое внимание следует уделить больным с нарушением функции сердца или почек (в т.ч. функциональной почечной недостаточностью на фоне гиповолемии, нефротического синдрома, волчаночной нефропатии и декомпенсированном циррозе печени), артериальной гипертензией в

анамнезе, больным пожилого возраста, больным, получающим сопутствующую терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на почечную функцию, и для пациентов с существенным снижением внеклеточного объема жидкости из-за любой причины, например, до или после серьезного хирургического вмешательства. В таких случаях в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функции почек. Прекращение терапии обычно способствует возвращению состояния, которое предшествовало лечению.

Влияние на гематологические показатели. При длительном применении препарата, как и других НПВС, рекомендуется мониторинг анализа крови. Как и другие НПВС, Диклофенак-Дарница может временно угнетать агрегацию тромбоцитов. Необходимо тщательно следить за больными с нарушениями гемостаза.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

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

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

Дигоксин. В условиях 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 действия. Таким образом, подобную комбинацию применяют 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 для диуретиков и ингибиторов АПФ вследствие увеличения риска нефротоксичности. Сопутствующее лечение с препаратами калия может быть связано с увеличением уровней калия в сыворотке крови, что требует пребывания больных под постоянным контролем.

Другие НПВС и кортикостероиды. Сопутствующее введение диклофенака и других системных НПВС или кортикостероидов может повысить частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Антикоагулянты и антитромботические средства. Рекомендуется принять меры предосторожности, 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, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

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

Антидиабетические препараты. Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническую активность. Однако известны отдельные случаи, как с гипогликемическим, так и гипергликемическим влиянием, требующие изменения дозировки антидиабетических средств при лечении диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровней глюкозы в крови, что является предостерегающим мероприятием 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, метаболизирующие лекарственные средства. Препараты, стимулирующие ферменты, например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*) теоретически способны уменьшать концентрации диклофенака в плазме.

Метотрексат. При введении НПВС менее чем за 24 часа до или после лечения метотрексатом рекомендуется быть осторожными, поскольку могут расти концентрации метотрексата в крови и увеличиваться токсичность этого вещества.

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

Антибактериальные хинолоны. Существуют отдельные данные по судорогам, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Диклофенак-Дарница содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Угнетение биосинтеза простагландинов, которое было продемонстрировано в экспериментах, считается основным механизмом его действия. Простагландины играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки.

При ревматических заболеваниях противовоспалительные и обезболивающие свойства препарата обуславливают клинический ответ, который характеризуется выраженным исчезновением признаков и симптомов: боли в состоянии покоя и при движении, утренней ригидности и отека суставов, также заметное улучшение двигательной функции.

Диклофенак способен усилить выраженное обезболивающее влияние 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 во время движения и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если препарат применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли, диклофенак существенно уменьшает их необходимость. Диклофенак-Дарница, раствор для инъекций в ампулах, особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических болезней и болевого состояния вследствие воспаления неревматического происхождения.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

После введения 75 мг диклофенака путем инъекции абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, составляющие примерно 2,5 микрограмм/мл (8 мкмоль/л), достигаются примерно после 20 мин. Объем абсорбции может линейно зависеть от величины дозы.

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

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, если препарат вводится пероральным или ректальным путем.

Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения. В условиях соблюдения рекомендуемых интервалов дозирования накопления препарата не происходит.

Распределение. 99,7 % диклофенака связывается с белками сыворотки 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 высоким на протяжении 12 часов.

Биотрансформация.

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронидации интактной молекулы, но главным образом путем однократного и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5-гидрокси-, 4',5-дигидроксы- и 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак), большинство из которых превращается в конъюгат глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов биологически активные, однако их действие выражено значительно меньше, чем в диклофенака.

Выведение.

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение \pm SD). Терминальный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Четверо из метаболитов, 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 фактически неактивный. 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 фекалиями.

Специальные группы пациентов.

Никакой разницы по 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 крови, которая была выше на 50 %, чем это наблюдалось у молодых здоровых лиц.

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления активного вещества. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин уровни гидрокси-метаболитов в плазме крови при достижении стационарного состояния примерно в 4 раза выше, чем у нормальных лиц.

Таким образом, метаболиты окончательно выводятся через желчь.

У пациентов с хроническим гепатитом или недекомпенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака идентичны, как и у пациентов без заболевания печени.

Фармацевтические характеристики.

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

Несовместимость.

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

Растворы для инфузии 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 инфузии не следует применять.

Срок годности. 3 года.

Приготовленные растворы для инфузии подлежат немедленному использованию.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

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.

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Дата последнего пересмотра.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу