**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 лікарського засобу. 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, вранішньої 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 крові, 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, щойно будуть досягнуті пікові рівні.

*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 лікарський засіб вводиться пероральним або ректальним шляхом.

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

*Розподіл.* 99,7 % диклофенаку зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). 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. Очікуваний період напіввиведення із 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.

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

*Біотрансформація.* Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактної 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 ± стандартне відхилення). 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 інтактної 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.

*Особливі групи пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку.* Ніякої різниці залежно від віку в абсорбції, метаболізмі або екскреції лікарського засобу не спостерігалося. Однак у деяких пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалося 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 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 із нормальною функцією нирок.

Отже, 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.***

Лікарський засіб при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування:

− запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму;

− гострих нападів подагри;

− ниркової та біліарної колік;

− болю та набряку після травм і операцій;

− тяжких нападів мігрені.

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

***Протипоказання.***

− Гіперчутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу.

− Як і інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ провокує напад бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, гострий риніт, назальні поліпи або симптоми, подібні до алергії.

− 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 (II−IV функціонального класу за класифікацією NYHA — Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

− 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 лікарський засіб 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;

− бронхоспазмі та бронхіальній астмі в анамнезі;

− помірній або тяжкій нирковій недостатності (рівень креатиніну 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. Отже, подібну комбінацію слід застосовувати з обережністю, 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 дії діуретиків та інгібіторів АПФ через 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.* Одночасне застосування 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 запобіжних заходів, оскільки супутнє застосування підвищує ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, є окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно. Тому рекомендується ретельне спостереження за такими пацієнтами. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Одночасне призначення системних НПЗЗ та СІЗЗС підвищує ризик кровотечі у травному тракті.

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їхню клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу після введення диклофенаку, що потребує зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. В такому разі потрібен моніторинг рівнів глюкози у крові.

*Пробенецид.* Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть затримувати виведення диклофенаку.

*Колестипол та холестирамін.* Одночасне застосування диклофенаку та холестиполу або холестираміну зменшує всмоктування диклофенаку приблизно на 30 % та 60 % відповідно.

Отже, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

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

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

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

*Антибактеріальні хінолони.* Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хіноліну та НПЗЗ, незалежно від наявності або відсутності епілепсії чи судом в анамнезі. Отже, слід проявляти обережність, розглядаючи застосування хіноліну пацієнтам, які вже отримують 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.* Рекомендована обережність 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.

*Індуктори CYP2C9.* Необхідна обережність у разі сумісного призначення диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад, рифампіцином). Це може призвести до значного зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

***Особливості застосування.***

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

Слід уникати застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу 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, при застосуванні диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптомом такої реакції може бути біль у грудній клітці, що виникає у поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

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

*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 із 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 лікарського засобу необхідно припинити.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідним є ретельне медичне спостереження; слід дотримуватися особливої обережності 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 із 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 низьких доз ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, 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 підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Застосування НПЗЗ, включно з диклофенаком, може бути пов’язане з підвищенням ризику неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельний нагляд за хворими та обережність при застосуванні після проведення хірургічних втручань на органах шлунково-кишкового тракту.

*Вплив на печінку*

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо диклофенак призначають пацієнтам з ураженням печінки, оскільки їхній стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рівень одного та більше печінкових ензимів може бути підвищеним. Під час довгострокового лікування слід регулярно проводити контроль функції печінки.

Якщо порушення функції печінки зберігається або погіршується, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов’язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинофілія, висипання), застосування препарату слід припинити.

При лікуванні диклофенаком натрію перебіг гепатиту може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо лікарський засіб застосовують пацієнтам із 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 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 висипів, 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 спостерігається 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, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати в найкоротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповіді на терапію. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

Для пацієнтів із 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 з деяким збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано. За необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі і тільки в дозуванні, що не перевищує 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління).

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

*Вплив на гематологічні показники*

При тривалому застосуванні лікарського засобу 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 із 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 аналгетиків/ аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербежем або кропив'янкою.

Як і інші лікарські засоби, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію може спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів із бронхіальною астмою в анамнезі.

***Реакції у місці ін'єкції***

**Повідомлялося про реакції у місці ін'єкції після введення диклофенаку внутрішньом'язово, включаючи некроз у місці ін'єкції та медикаментозну емболію, також відому як синдром Ніколау (особливо після ненавмисного підшкірного введення). При внутрішньом'язовому введенні диклофенаку слід дотримуватись відповідного вибору голки та техніки ін'єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).**

*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Лікарський засіб містить натрію метабісульфіт (Е 223), який рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* У I та II триместрах вагітності лікарський засіб Диклофенак-Дарниця можна призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, і 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 інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних

вад збільшується 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. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідроамніон внаслідок порушення функцій нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Якщо Диклофенак-Дарниця застосовувати жінкам, які прагнуть завагітніти, або у I або II триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшим. Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

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 (див. вище).

Вплив на матір і новонародженого, а також реакції 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 НПЗЗ, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Тож, 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. Лікарський засіб не слід застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Якщо жінка має труднощі із зачаттям або проходить обстеження з приводу безпліддя, 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.***

Лікарський засіб слід застосовувати у найменших рекомендованих дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи мету терапії для кожного пацієнта окремо.

Не застосовувати більше 2 днів. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками Диклофенак-Дарниця.

*Внутрішньом'язова ін'єкція.*

Щоб запобігти пошкодженню нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції, потрібно дотримуватись нижченаведених рекомендацій.

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 кожну сідницю). Як альтернативу, 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. 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 Диклофенаку-Дарниця, залежно від необхідної її тривалості, 1 ампулу препарату слід розвести у 100−500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, буферизованих розчином бікарбонату натрію для ін'єкцій (0,5 мл 8,4 % або 1 мл 4,2 % розчину, 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 лікарського засобу 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 на годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

*Пацієнти літнього віку*

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика лікарського засобу не погіршується до 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 лікарського засобу Диклофенак-Дарниця становить 150 мг.

Кожна ампула призначена тільки для одноразового застосування. Розчин слід застосувати одразу ж після відкриття ампули. Будь-яку невикористану кількість необхідно утилізувати.

*Діти*.

Диклофенак-Дарниця у 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 лікарського засобу перорально може бути доцільним застосування активованого вугілля. Крім того, для дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. Залежно від клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

***Побічні реакції.***

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

Зазначені далі небажані ефекти включають явища, пов’язані із застосуванням лікарського засобу Диклофенак-Дарниця, розчину для ін’єкцій, та/або інших лікарських форм диклофенаку, за умов короткострокового і довготривалого лікування.

Побічні реакції вказані за системами органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, ≤ 1/100), рідко (≥ 1/10000, ≤ 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000),

частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

*З боку органів зору:*

дуже рідко: розлад зору (затуманення зору та диплопія);

частота невідома: неврит зорового нерва.

Такі порушення з боку органів зору є ефектами класу НПЗЗ і, як правило, вони оборотні після відміни лікарського засобу. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

часто: вертиго;

дуже рідко: дзвін у вухах, порушення слуху.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

рідко: астма (включаючи диспное), бронхоспазм;

дуже рідко: пневмоніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

часто: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, зменшення апетиту, анорексія;

рідко: гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечнику з кровотечею або без неї, гастроінтестинальний стеноз із перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту;

дуже рідко: коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), закреп, стоматит, зокрема виразковий стоматит, глосит, розлад ковтання, мембранні стриктури тонкого кишечнику, панкреатит.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:*

часто: збільшення рівня трансаміназ;

нечасто: порушення функції печінки, особливо при тривалій терапії, гепатит з жовтяницею або без (у рідкісних випадках можливий миттєвий гепатит, навіть без попередніх симптомів);

дуже рідко: миттєвий гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

*З боку нирок та сечовидільної системи:*

часто: утворення набряків, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію або із нирковою недостатністю;

дуже рідко: гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

*З боку нервової системи:*

часто: головний біль, запаморочення, сонливість;

рідко: втомлюваність;

дуже рідко: парестезія, розлад відчуття смаку, порушення пам’яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт*, інсульт;

частота невідома: порушення чутливості, порушення відчуття при дотику.

*З боку психіки:*

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

*З боку серцево-судинної системи:*

дуже рідко: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт;

частота невідома: синдром Коуніса.

*З боку крові та лімфатичної системи:*

дуже рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемії), агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:*

часто: реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип і свербіж;

нечасто: кропив’янка;

рідко: анафілактична та псевдоанафілактична реакції (включаючи гіпотензію та шок)

дуже рідко: ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя), алергічний васкуліт;

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

часто: висипання;

нечасто: втрата волосся;

рідко: кропив’янка;

дуже рідко: екзантема, екзема, еритема, мультиформна еритема, реакції фоточутливості, пурпура (включаючи алергічну пурпуру Шенляйна — Геноха), бульозні висипи, включаючи синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), ексфоліативний дерматит, свербіж.

*З боку репродуктивної системи:*

дуже рідко: імпотенція.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

часто: реакції у місці ін’єкції, біль та/або затвердіння у місці ін’єкції, загальне нездужання;

рідко: набряк, некроз у місці ін’єкції; дуже рідко: абсцес у місці ін’єкції; частота невідома: медикаментозна емболія шкіри (синдром Ніколау).

*Дуже рідко описували випадки загострення запальних процесів інфекційного походження (наприклад, розвиток некротичного фасциїту), що пов’язано із системним застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов’язано з механізмом дії НПЗЗ. Дуже рідко при застосуванні диклофенаку спостерігалися симптоми асептичного менінгіту, такі як скутість шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка або помутніння свідомості. До виникнення таких станів схильні пацієнти з аутоімунними захворюваннями (системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини).

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

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

0,9 % розчин натрію хлориду і 5 % розчин глюкози без бікарбонату натрію як добавки становлять ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду.

Інші розчини для інфузії не слід застосовувати.

**Упаковка.**

По 3 мл в ампулі; 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 адреса місця провадження його діяльності.**

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