

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОФЕНАК-ДАРНИЦЯ
(DICLOFENAC-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: diclofenac;

1 таблетка містить диклофенаку натрію 25 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; метакрилатного сополімеру дисперсія, пропіленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171), кармоїзин (E 122).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею, кишковорозчинні. На поперечному розрізі видні два шари.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак-Дарниця містить диклофенак натрію – нестероїдну сполуку з вираженою протиревматичною, протизапальною, аналгетичною та жарознижувальною дією. Основним механізмом дії диклофенаку вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю і пропасниці.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та аналгетичні властивості лікарського засобу забезпечують клінічний ефект, що характеризується значним зменшенням вираженості таких симптомів і скарг як біль у стані спокою і при русі, ранкова скутість, припухлість суглобів, а також поліпшенням функції суглобів.

In vitro диклофенак натрію у концентраціях, еквівалентних тим, що досягаються при лікуванні пацієнтів, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

При посттравматичних і післяопераційних запальних явищах диклофенак швидко полегшує біль (як у стані спокою, так і той, що виникає при русі), зменшує запальний набряк і набряк післяопераційної рани.

Проведені клінічні дослідження дозволили виявити значний аналгетичний ефект лікарського засобу при помірному і сильно вираженому больовому синдромі неревматичного генезу. Клінічні дослідження також дали змогу встановити, що диклофенак здатний усувати больові відчуття і знижувати вираженість крововтрат при первинній дисменореї.

Диклофенак, крім того, проявляє лікувальний ефект при нападах мігрені.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після застосування внутрішньо діюча речовина – диклофенак, швидко та повністю абсорбується. Їжа знижує швидкість абсорбції, але кількість діючої речовини, що абсорбується, не змінюється.

Після одноразового внутрішнього застосування диклофенаку у дозі 50 мг максимальна концентрація досягається приблизно через 2 години та становить

1,5 мкг/мл (5 мкмоль/л). Кількість абсорбованої діючої речовини лінійно пропорційна до дози.

Проходження таблетки крізь шлунок сповільнюється, якщо лікарський засіб приймати під час чи після їжі (порівняно з прийомом до їжі), але кількість абсорбованого диклофенаку не змінюється. Оскільки приблизно половина дози диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження), площа під кривою «концентрація-час» (AUC) після перорального або ректального застосування становить приблизно половину від площі у випадку парентерального введення еквівалентної дози. У випадку дотримання рекомендованого інтервалу дозування акумуляції лікарського засобу не спостерігалось.

Концентрації лікарського засобу у плазмі крові, які досягаються у дітей при еквівалентних дозах (мг/кг маси тіла) подібні до тих, що спостерігаються у дорослих.

Розподіл. 99,7 % диклофенаку зв'язується з протеїнами плазми крові, переважно з альбуміном (99,4 %). Можливий об'єм розподілу становить від 0,12 до 0,17 л/кг. Диклофенак проникає до синовіальної рідини, де досягає максимальних концентрацій через 3-6 годин. Через 2 години після досягнення пікової концентрації у плазмі крові рівні активної речовини вже вищі у синовіальній рідині, ніж у плазмі крові, і лишаються вищими до 12 годин.

Біотрансформація. Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації початкової молекули, але переважно за рахунок разового та множинного 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 з яких конвертуються на глюкуронідові кон'югати. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але меншою мірою, ніж диклофенак.

Елімінація. Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення). Термінальний період напіввиведення з плазми крові становить від 1 до 2 годин. Чотири з метаболітів, у тому числі два активні, також мають короткий період напіввиведення з плазми крові. Період напіввиведення з плазми крові одного з метаболітів, 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенаку, набагато довший; однак цей метаболіт фактично не активний.

Близько 60 % отриманої дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронідових кон'югатів початкової молекули та метаболітів, більшість із яких також перетворюються на глюкуронідові кон'югати. Менше 1 % виводиться у вигляді незміненої сполуки. Решта дози виводиться у вигляді метаболітів із жовчю.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів. Значних відмінностей у всмоктуванні, метаболізмі або виведенні лікарського засобу залежно від віку пацієнтів не спостерігалось.

У пацієнтів із нирковою недостатністю накопичення незміненої діючої речовини неможливе, виходячи з кінетики разової дози, якщо дотримуватися звичайної схеми застосування. У випадку кліренсу креатиніну < 10 мл/хв обчислені стаціонарні концентрації у плазмі крові гідроксиметаболітів приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових осіб. Таким чином, метаболіти остаточно виводяться з жовчю.

У пацієнтів з хронічним гепатитом або компенсованим цирозом кінетика та метаболізм диклофенаку такі ж самі, як і у пацієнтів без захворювань печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити).
- Больові синдроми з боку хребта.
- Несуглобовий ревматизм.
- Гострі напади подагри.
- Посттравматичний і післяопераційний больовий синдром, що супроводжується запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних та ортопедичних втручань.
- Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит.
- Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, наприклад при фаринготонзиліті, отиті. Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням до застосування лікарського засобу.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу.
- Диклофенак-Дарниця, як і інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), протипоказаний пацієнтам, в яких у відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.
- Останній триместр вагітності.
- Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.
- Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).
- Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом-П'ю, цироз або асцит).
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування післяопераційного болю після операції коронарного шунтування (або використання апарату штучного кровообігу).
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, які пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наступні види взаємодії спостерігалися при застосуванні лікарських засобів диклофенаку у формі розчину для ін'єкцій та/або інших лікарських форм.

Літій. За умов одночасного застосування диклофенаку 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)) можуть призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнтам, особливо особи літнього віку, слід перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску.

Пацієнтам необхідно отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та регулярно після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ внаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

Лікарські засоби, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування з лікарськими засобами калію може бути пов'язане зі 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 шлунково-кишкового тракту.

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.

Як і інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

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

Антидіабетичні лікарські засоби. 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.

Колестипол та холестирамін. Ці лікарські засоби можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Тому рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Лікарські засоби, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Лікарські засоби, які стимулюють ферменти, наприклад рифампіцин, карбамазепін, 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.

Антибіотики хінолонового ряду. Були окремі повідомлення про судоми, виникнення яких могло бути пов'язане з одночасним застосуванням хінолонів та НПЗЗ.

Потужні інгібітори CYP2C9. З обережністю одночасно призначати диклофенак та інгібітори CYP2C9 (такі як *сульфінпіразон* і *вориконазол*), що може призвести до значного збільшення піка концентрації у плазмі крові та дії диклофенаку у зв'язку з інгібуванням метаболізму диклофенаку.

Фенітоїн. При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендовано здійснювати моніторинг концентрації у плазмі крові фенітоїну у зв'язку з можливим збільшенням впливу фенітоїну.

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

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

Особливості застосування.

Загальні застереження щодо застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) системної дії.

Для зменшення ризику виникнення гастроінтестинальної виразки, кровотечі або перфорації, що можуть виникати у будь-який період лікування НПЗЗ, незалежно від їх селективності стосовно ЦОГ-2 і навіть при відсутності симптомів-передвісників або факторів схильності в анамнезі, слід застосовувати найменші ефективні дози протягом найкоротшого періоду часу. Пацієнтам з порушенням з боку травного тракту, порушенням функції печінки або з підозрою на виразку шлунка або кишечника в анамнезі даний лікарський засіб слід застосовувати лише у випадку абсолютного показання і під ретельним медичним наглядом.

Відзначався підвищений ризик виникнення тромботичних кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. На даний час точно невідомо, чи такий ризик корелює безпосередньо з ЦОГ-1/ЦОГ-2 селективністю окремих НПЗЗ.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати із збільшенням дози та

тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом якомога коротшого періоду часу та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

Вплив НПЗЗ на нирки зумовлює затримку рідини і набряки та/або артеріальну гіпертензію, тому диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням з боку серця або іншими станами, при яких є схильність до затримки рідини. З обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам, які одночасно застосовують діуретики або інгібітори АПФ або мають підвищений ризик розвитку гіповолемії.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про розвиток гастроінтестинальної кровотечі, виразки або перфорації, що можуть бути летальними і можуть виникати впродовж лікування, з або без симптомів-передвісників або тяжких гастроінтестинальних розладів в анамнезі. У пацієнтів літнього віку такі ускладнення мають зазвичай серйозніші наслідки. У разі виникнення гастроінтестинальної кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують для лікування Диклофенак-Дарниця, даний лікарський засіб слід відмінити.

Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри (у деяких випадках – летальні), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик виникнення таких реакцій у пацієнтів існує на початку лікування, поява цих реакцій, як правило, відбувається упродовж першого місяця лікування. Лікарський засіб Диклофенак-Дарниця слід відмінити при появі перших ознак висипань, ураженнях слизових оболонок або будь-яких інших ознаках гіперчутливості.

СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини.

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Як і при застосуванні всіх аналгетиків, при тривалому застосуванні лікарського засобу для лікування головного болю може спостерігатися покращання або погіршення стану (головний біль через надмірне застосування лікарських засобів). Якщо головний біль виникає внаслідок надмірного застосування аналгетиків, не слід збільшувати дозу аналгетиків, у таких випадках лікування необхідно припинити. Головний біль унаслідок надмірного застосування лікарських засобів слід запідозрити у пацієнтів з частими або щоденними нападами головного болю, які виникають, не зважаючи на (або через) регулярне застосування аналгетиків.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко можуть розвиватися алергічні реакції (включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції), навіть без попереднього застосування диклофенаку. Як і інші НПЗЗ, Диклофенак-Дарниця завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Застереження.

Загальні.

Не слід одночасно застосовувати Диклофенак-Дарниця та інші НПЗЗ системної дії, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, оскільки немає підтверджень щодо переваг синергічної дії, а також через виникнення додаткових побічних ефектів.

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам літнього віку. Зокрема рекомендується призначати найнижчі ефективні дози фізично слабким пацієнтам літнього віку або якщо маса тіла пацієнта нижча за норму.

Бронхіальна астма в анамнезі.

У пацієнтів з бронхіальною астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (наприклад, назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо з проявами, подібними до симптомів алергічного риніту) при прийомі НПЗЗ частіше, ніж у інших пацієнтів виникають такі побічні ефекти як загострення бронхіальної астми (так звана непереносимість аналгетиків або аналгетична астма), набряк Квінке, кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим необхідні спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Вищевказане також стосується пацієнтів з алергічними проявами (наприклад, висипання, свербіж, кропив'янка) при застосуванні інших лікарських засобів.

Вплив на травний тракт (ТТ).

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, ретельний медичний нагляд і особлива обережність є необхідними при призначенні лікарського засобу пацієнтам з симптомами, що вказують на порушення з боку травного тракту чи з вказівкою на виразку; кровотечу або перфорацію шлунка чи кишечника в анамнезі. Ризик виникнення кровотечі шлунково-кишкового тракту підвищується при збільшенні дози НПЗЗ, а також у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо було ускладнення (кровотеча або перфорація), та у пацієнтів літнього віку. Для зменшення ризику токсичного впливу на ТТ у таких пацієнтів лікування слід розпочинати та підтримувати у найнижчих ефективних дозах. Для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, яким необхідне одночасне застосування лікарських засобів, що містять ацетилсаліцилову кислоту чи інших лікарських засобів, що підвищують ризик шкідливого впливу на ТТ, слід розглянути можливість комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти з токсичним впливом на ТТ в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомити лікаря про будь-які незвичайні абдомінальні симптоми (особливо про кровотечу з ТТ). З обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищувати ризик виникнення виразки чи кровотечі (кортикостероїди системної дії, антикоагулянти, антитромботичні лікарські засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну).

Вплив на печінку.

Пацієнтам з порушенням з боку печінки слід забезпечити постійний медичний нагляд, оскільки їх стан може погіршитися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть зростати рівні одного і більше ферментів печінки. Це спостерігалось дуже часто при застосуванні диклофенаку, але дуже рідко супроводжувалося проявом клінічних симптомів. У більшості випадків спостерігалось зростання до граничних рівнів. Зростання

рівнів печінкових ферментів супроводжувалося клінічними проявами ураження печінки. Зростання рівнів ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування лікарського засобу.

Слід зазначити, що Диклофенак-Дарниця рекомендований лише для короткого курсу лікування (не більше 2 тижнів). У випадку призначення диклофенаку на тривалий період застережним заходом є регулярний нагляд за функцією печінки. Застосування даного лікарського засобу слід припинити, якщо спостерігається порушення або погіршення функції печінки, якщо клінічні ознаки або симптоми свідчать про розвиток захворювання печінки або якщо виникають інші симптоми, наприклад еозинофілія, висипання. Гепатит може виникати без продромальних симптомів.

Окрім зростання рівнів печінкових ферментів, рідко повідомлялося про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю і фульмінантний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність, що у деяких випадках були летальними.

З обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокування нападу.

Вплив на нирки.

Тривале застосування високих доз НПЗЗ часто призводить до виникнення набряків та артеріальної гіпертензії.

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам з порушенням з боку серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які одночасно застосовують діуретики або лікарські засоби, що мають значний вплив на функцію нирок, а також пацієнтам з істотним зменшенням об'єму позаклітинної рідини, наприклад перед/після хірургічних втручань. При призначенні у таких випадках Диклофенаку-Дарниця слід проводити моніторинг функції нирок. Після припинення терапії стан пацієнтів зазвичай нормалізується.

Вплив на гематологічні показники.

Диклофенак-Дарниця рекомендований лише для короткочасного курсу лікування. У разі призначення даного лікарського засобу на триваліший період рекомендується (як і для інших НПЗЗ) регулярно контролювати гемограму.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово інгібувати агрегацію тромбоцитів, тому слід ретельно контролювати стан пацієнтів з порушенням гемостазу.

Диклофенак-Дарниця містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазною недостатністю або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування диклофенаку вагітним жінкам вивчено не було. Дослідження на тваринах не показали будь-якого прямого або непрямого токсичного впливу на вагітність, ембріональний розвиток, розвиток плода, пологи та/або постнатальний розвиток.

У I та II триместрах вагітності Диклофенак-Дарниця, таблетки кишковорозчинні, слід призначати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі. Як і у випадку застосування інших НПЗЗ, лікарський засіб протипоказаний в останньому триместрі вагітності (можливе пригнічення

скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та летальності ембріона/плода. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Якщо лікарський засіб застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у першому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшим.

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

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

На матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

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

Отже, Диклофенак-Дарниця, таблетки кишковорозчинні, протипоказаний у третьому триместрі вагітності.

Як і в разі застосування інших НПЗЗ, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим Диклофенак-Дарниця, таблетки кишковорозчинні, не слід застосовувати жінкам у період годування груддю. Якщо лікування вкрай необхідне, слід припинити годування груддю.

Як і інші НПЗЗ, Диклофенак-Дарниця, таблетки кишковорозчинні, можуть негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати лікарський засіб жінкам, які планують вагітність. У жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни лікарського засобу.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування встановлювати індивідуально з урахуванням показань і тяжкості стану.

Диклофенак-Дарниця приймати внутрішньо, таблетки ковтати, не розжовуючи, після їжі, запиваючи достатньою кількістю води.

Лікарський засіб слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи завдання лікування у кожного пацієнта окремо.

Дорослим.

Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості лікування лікарським засобом можна доповнити призначенням перед сном ректальних супозиторіїв, які містять диклофенак. Добова доза лікарського засобу не має перевищувати 150 мг.

При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг. Початкова доза може бути 50-100 мг, але у разі необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 200 мг на добу. Застосування лікарського засобу слід розпочинати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати кілька днів залежно від динаміки регресії симптомів.

Дітям.

Таблетки у дозі 25 мг можна застосовувати дітям віком від 8 років (з масою тіла не менше 25 кг) до 18 років за призначенням лікаря у добовій дозі 0,5-2 мг/кг маси тіла залежно від тяжкості симптомів: цю дозу розподіляти на 2-3 прийоми. Наприклад, для дитини з масою тіла 30 кг добова доза може становити від 15 до 60 мг. Виходячи з цього діапазону, дитині можна призначити 2 таблетки по 25 мг 2 рази на добу.

При лікуванні ювенільного ревматоїдного артрити добова доза може бути підвищена до 3 мг/кг – максимальної добової дози.

Не перевищувати максимальну добову дозу – 150 мг.

Пацієнти літнього віку.

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика лікарського засобу не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, нестероїдні протизапальні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю у пацієнтам, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Особливо, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.

Діти.

Диклофенак-Дарниця, таблетки кишковорозчинні, у дозі 25 мг можна застосовувати дітям віком від 8 (з масою тіла не менше 25 кг).

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, блювання, біль в епігастрії та гастроінтестинальну кровотечу, діарею, запаморочення, дезорієнтацію, збудження, кому, сонливість, дзвін у вухах або судоми. У випадку тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування. Лікування гострого отруєння 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 НПЗЗ внаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивним метаболізмом. Після прийому потенційно токсичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після прийому потенційно небезпечних для життя доз – проведення знезараження шлунка (наприклад викликання блювання, промивання шлунка).

Побічні реакції.

Категорія частоти небажаних реакцій, починаючи з найбільш частих визначається таким чином: *дуже часто* ($>1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $<1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $<1/100$); *рідко* ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); *дуже рідко* ($<1/10000$); *частота невідома* (не можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування лікарського засобу.
З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну анемію та апластичну анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

З боку психіки: дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні кошмари, психічні порушення.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, втомлюваність; дуже рідко – парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт; частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

З боку органів зору: дуже рідко – зорові порушення, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, розлади слуху.

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – астма (включаючи задишку); дуже рідко – бронхоспазм, пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія; рідко – гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (блювання з домішками крові, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника, що може супроводжуватись кровотечею або перфорацією (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит,

порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, розлади печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексfolіативний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у тому числі алергічна, свербіж.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

Загальні розлади: рідко – набряки.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: дуже рідко – імпотенція.

Диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні, може призводити до зростання ризику виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИКЛОФЕНАК-ДАРНИЦА
(DICLOFENAC-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: diclofenac;

1 таблетка содержит диклофенака натрия 25 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат; метакрилатного сополимера дисперсия, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид (Е 171), кармоизин (Е 122).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, кишечнорастворимые. На поперечном срезе видны два слоя.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Диклофенак-Дарница содержит диклофенак натрия – нестероидное соединение с выраженным противоревматическим, противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Основным механизмом действия диклофенака считается угнетение биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки. При ревматических заболеваниях противовоспалительные и анальгетические свойства лекарственного средства обуславливают клинический эффект, который характеризуется значительным уменьшением выраженности таких симптомов и жалоб как боли в состоянии покоя и при движении, утренняя скованность, отечность суставов, также улучшение функции суставов.

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при лечении пациентов, не угнетает биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак быстро облегчает боль (как в состоянии покоя, так и тот, что возникает при движении), уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

Проведенные клинические исследования позволили выявить значительный анальгетический эффект лекарственного средства при умеренном и сильно выраженном болевом синдроме неревматического генеза. Клинические исследования также дали возможность установить, что диклофенак способен устранять болевые ощущения и снижать выраженность кровопотери при первичной дисменорее.

Диклофенак, кроме того, проявлял лечебный эффект при приступах мигрени.

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема вовнутрь действующее вещество – диклофенак, быстро и полностью всасывается. Пища снижает скорость абсорбции, однако количество действующего вещества, которое абсорбируется, не изменяется.

После однократного применения диклофенака внутрь в дозе 50 мг максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 часа и составляет 1,5 мкг/мл (5 мкмоль/л). Количество абсорбируемого действующего вещества линейно пропорционально дозе.

Прохождение таблетки через желудок замедляется, если лекарственное средство принимать во время еды или после еды (в сравнении с приемом до еды) однако количество абсорбируемого диклофенака не изменяется. Поскольку приблизительно половина дозы диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект первого прохождения), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) после перорального или ректального применения составляет приблизительно половину от площади в случае парентерального введения эквивалентной дозы. В случае соблюдения рекомендуемого интервала дозирования аккумуляции лекарственного средства не наблюдается.

Концентрации лекарственного средства в плазме крови, которые достигаются у детей при эквивалентных дозах (мг/кг массы тела) подобны тем, которые наблюдаются у взрослых.

Распределение. 99,7 % диклофенака связывается с протеинами плазмы крови, главным образом с альбумином (99,4 %). Возможный объем распределения составляет 0,12 до 0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где достигает максимальной концентрации через 3-6 часов. Через 2 часа после достижения пиковой концентрации в плазме крови уровни активного вещества уже выше в синовиальной жидкости, чем в плазме крови, и остаются высокими до 12 часов.

Биотрансформация. Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронидации исходной 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-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак), большинство из которых конвертируется в глюкуронидовые конъюгаты. Два из этих фенольных метаболитов биологически активные, однако в меньшей степени, чем диклофенак.

Элиминация. Общий системный клиренс диклофенака в плазме крови составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет от 1 до 2 часов. Четверо из метаболитов, в т.ч. два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы крови. Период полувыведения одного из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака, более длительный; однако этот метаболит фактически неактивный.

Примерно 60 % принятой дозы выводится с мочой в виде глюкуронидных конъюгатов исходной молекулы и метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1 % выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы выводятся в виде метаболитов с желчью.

Фармакокинетика у разных групп пациентов. Значительных различий в абсорбции, метаболизме или выведении лекарственного средства в зависимости от возраста пациентов не наблюдалось.

У пациентов с почечной недостаточностью накопление неизмененного действующего вещества невозможно, исходя из кинетики разовой дозы, если соблюдать обычную схему применения. При клиренсе креатинина < 10 мл/мин рассчитанные стационарные концентрации в плазме крови гидроксиметаболитов примерно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Таким образом, метаболиты окончательно выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболеваний печени.

Клинические характеристики.

Показания.

- Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, спондилоартриты).
- Болевые синдромы со стороны позвоночника.
- Несуставной ревматизм.
- Острые приступы подагры.
- Посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением и отеками, например после стоматологических и ортопедических вмешательств.
- Гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например первичная дисменорея или аднексит.
- Как вспомогательное средство при тяжелых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, сопровождающихся ощущением боли, например при фаринготонзиллите, отите. Согласно общим терапевтическим принципам, основное заболевание следует лечить средствами базисной терапии. Лихорадка сама по себе не является показанием к применению лекарственного средства.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к каким-либо другим компонентам лекарственного средства.
- Диклофенак-Дарница, как и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противопоказан пациентам, у которых в ответ на применение ацетилсалициловой кислоты или других НПВС возникают приступы бронхиальной астмы, крапивница или острый ринит, полипы носа и другие аллергические симптомы.
- Последний триместр беременности.
- Острая язва желудка или кишечника; гастроинтестинальное кровотечение или перфорация.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлду-Пью, цирроз или асцит).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- Ишемическая болезнь сердца у пациентов со стенокардией, перенесенный инфаркт миокарда.
- Цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеющих эпизоды транзиторных ишемических атак.
- Заболевания периферических артерий.
- Лечение послеоперационной боли после операции коронарного шунтирования (или использования аппарата искусственного кровообращения).
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, которые связаны с предыдущим лечением нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).
- Активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующая язвенная болезнь/кровотечение в анамнезе (два или больше отдельных эпизода установленной язвы или кровотечения).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следующие виды взаимодействия наблюдались при применении диклофенака в форме раствора для инъекций и/или других лекарственных форм.

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

Дигоксин. При условии одновременного применения диклофенака может повыситься 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 следует применять с осторожностью, а пациентам, особенно лицам пожилого возраста, следует находиться под тщательным наблюдением по поводу артериального давления.

Пациентам необходимо получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии и регулярно после нее, особенно для диуретиков и ингибиторов АПФ вследствие увеличения риска нефротоксичности.

Лекарственные средства, которые, как известно, вызывают гиперкалиемию. Сопутствующее лечение с лекарственными средствами 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 желудочно-кишечного тракта.

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.

Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак в высоких дозах может временно угнетать агрегацию тромбоцитов.

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

Антидиабетические лекарственные средства. Диклофенак можно применять вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническое действие. 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.

Колестипол и холестирамин. Эти лекарственные средства могут вызвать задержку или уменьшение всасывания диклофенака. Потому рекомендуется применять диклофенак хотя бы за 1 час до или через 4-6 часов после применения колестипола/холестерамина.

Лекарственные средства, стимулирующие ферменты, метаболизирующие лекарственные средства. Лекарственные средства, 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.

Антибиотики хинолонового ряда. Были отдельные сообщения о судорогах, возникновение которых могло быть связано с одновременным применением хинолонов и НПВС.

Мощные ингибиторы CYP2C9. С осторожностью одновременно назначать диклофенак и ингибиторы CYP2C9 (таких как *сульфинтиразон* и *вориконазол*), что может привести к значительному увеличению пика концентрации в плазме крови и действия диклофенака в связи с ингибированием метаболизма диклофенака.

Фенитоин. При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется осуществлять мониторинг концентрации в плазме крови фенитоина в связи с возможным увеличением влияния фенитоина.

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

Мифепристон. НПВС не стоит применять на протяжении 8-12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВС могут уменьшить эффект мифепристона.

Особенности применения.

Общие предостережения относительно применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) системного действия.

Для уменьшения риска возникновения гастроинтестинальной язвы, кровотечения или перфорации, которые могут возникать в любой период лечения НПВС, независимо от их селективности относительно ЦОГ-2 и даже при отсутствии симптомов-предвестников или факторов предрасположенности в анамнезе, следует применять минимальные эффективные дозы в течение кратчайшего периода времени.

Пациентам с нарушением со стороны пищеварительного тракта, нарушением функции печени или с подозрением на язву желудка или кишечника в анамнезе данное лекарственное средство следует применять только в случае абсолютного показания и под тщательным контролем.

Отмечался повышенный риск возникновения тромботических кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений при применении определенных селективных ингибиторов ЦОГ-2. В настоящее время точно неизвестно, такой риск коррелирует напрямую с ЦОГ-1/ЦОГ-2 селективностью отдельных НПВС.

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска кардиоваскулярных явлений (например, гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки. Поскольку кардиоваскулярные риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять в течение как можно более короткого периода времени и в наименьшей эффективной дозе. Следует периодически пересматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию. С осторожностью применять у пациентов в возрасте от 65 лет.

Влияние НПВС на почки приводит к задержке жидкости и отекам и/или артериальной гипертензии, поэтому диклофенак следует применять с осторожностью пациентам с нарушением со стороны сердца или другими состояниями, при которых есть склонность к задержке жидкости. С осторожностью применять лекарственное средство пациентам, которые одновременно применяют диуретики или ингибиторы АПФ или имеют повышенный риск развития гиповолемии.

При применении НПВС, включая диклофенак, сообщалось о развитии гастроинтестинального кровотечения, язвы или перфорации, которые могут быть летальными и могут возникать на протяжении лечения, с или без симптомов-предвестников или тяжелых гастроинтестинальных расстройств в анамнезе. У пациентов пожилого возраста такие осложнения имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения гастроинтестинального кровотечения или язвы у пациентов, которые получают для лечения Диклофенак-Дарница, данное лекарственное средство следует отменить.

Очень редко в связи с применением НПВС сообщалось о тяжелых реакциях со стороны кожи (в некоторых случаях – летальные), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный

некролиз. Самый высокий риск возникновения таких реакций у пациентов существует в начале лечения, появление этих реакций, как правило, происходит в период первого месяца лечения. Диклофенак-Дарница необходимо отменить при появлении первых признаков высыпаний, поражениях слизистых оболочек или любых других признаках гиперчувствительности.

СКВ и смешанные заболевания соединительной ткани.

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и смешанными заболеваниями соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита.

Как и при применении всех анальгетиков, при длительном применении лекарственного средства для лечения головной боли может наблюдаться улучшение или ухудшение состояния (головная боль из-за чрезмерного применения лекарственных средств). Если головная боль возникает вследствие чрезмерного применения анальгетиков, не следует увеличивать дозу анальгетиков, в таких случаях лечение необходимо прекратить. Головную боль вследствие чрезмерного применения лекарственных средств следует заподозрить у пациентов с частыми или ежедневными приступами головной боли, которые возникают, несмотря на (или из-за) регулярное применение анальгетиков.

Как и при применении других НПВС, редко могут развиваться аллергические реакции (включая анафилактические/анафилактоидные реакции), даже без предварительного применения диклофенака. Как и другие НПВС, Диклофенак-Дарница благодаря своим фармакодинамическим свойствам может маскировать признаки и симптомы инфекции.

Предостережения.

Общие.

Не следует одновременно применять Диклофенак-Дарница и другие НПВС системного действия, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, поскольку нет подтверждений относительно преимуществ синергичного действия, а также из-за возникновения дополнительных побочных эффектов.

Следует с осторожностью применять лекарственное средство пациентам пожилого возраста. В частности рекомендуется назначать наименьшие эффективные дозы физически слабым пациентам пожилого возраста или если масса тела пациента ниже нормы.

Бронхиальная астма в анамнезе.

У пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (например, назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) или хроническими инфекциями респираторного тракта (особенно с проявлениями, подобными симптомам аллергического ринита) при приеме НПВС чаще, чем у других пациентов, возникают такие побочные эффекты как обострение бронхиальной астмы (так называемая непереносимость анальгетиков или анальгетическая астма), отек Квинке, крапивница. В связи с этим таким больным необходимы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Вышеуказанное также касается пациентов с аллергическими проявлениями (например, сыпь, зуд, крапивница) при применении других лекарственных средств.

Влияние на пищеварительный тракт (ПТ).

Как и при применении других НПВС, тщательный медицинский контроль и особая осторожность являются необходимыми при назначении лекарственного средства пациентам с симптомами, указывающими на нарушения со стороны пищеварительного тракта или с указанием на язву, кровотечение или перфорацию желудка, или кишечника в анамнезе. Риск возникновения кровотечения желудочно-кишечного тракта повышается при увеличении дозы НПВС, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если было осложнение (кровотечение или перфорация), и у пациентов пожилого возраста. Для уменьшения риска токсического воздействия на ПТ у таких пациентов лечение следует начинать и поддерживать в самых низких эффективных дозах. Для таких пациентов, а также для пациентов, которым необходимо одновременное применение лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту или другие лекарственные средства, повышающие риск вредного воздействия на ПТ, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с применением защитных средств (например, ингибиторов протонной помпы или мизопростала). Пациенты с токсическим влиянием на ПТ в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщить врачу о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно о кровотечении из ПТ). С осторожностью назначать пациентам, одновременно применяющим лекарственные средства, которые могут повышать риск возникновения язвы или кровотечения (кортикостероиды системного действия, антикоагулянты, антитромботические лекарственные средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

Влияние на печень.

Пациентам с нарушением со стороны печени следует обеспечить постоянное медицинское наблюдение, поскольку их состояние может ухудшиться.

Как и при применении других НПВС, могут расти уровни одного и более ферментов печени. Это наблюдалось очень часто при применении диклофенака, но очень редко сопровождалось проявлением клинических симптомов. В большинстве случаев наблюдался рост до предельных уровней. Рост уровня печеночных ферментов сопровождался клиническими проявлениями поражения печени. Рост уровней ферментов был, как правило, обратимым после отмены лекарственного средства.

Следует отметить, что Диклофенак-Дарница рекомендован лишь для короткого курса лечения (не более 2 недель). В случае назначения диклофенака на длительный период предупредительной мерой является регулярное наблюдение за функцией печени. Применение данного лекарственного средства следует прекратить, если наблюдается нарушение или ухудшение функции печени, если клинические признаки или симптомы свидетельствуют о развитии заболевания печени или если возникают другие симптомы, например, эозинофилия, сыпь. Гепатит может возникать без продромальных симптомов. Кроме роста уровня печеночных ферментов, редко сообщалось о тяжелых реакциях со стороны печени, включая желтуху и фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность, которые в некоторых случаях были летальными.

С осторожностью применять диклофенак пациентам с печеночной порфирией из-за вероятности провоцирования приступа.

Влияние на почки.

Длительное применение высоких доз НПВС часто приводит к возникновению отеков и артериальной гипертензии.

Особую осторожность следует соблюдать пациентам с нарушениями со стороны сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентам пожилого возраста, пациентам, которые одновременно применяют диуретики или лекарственные средства, имеющие значительное влияние на функцию почек, а также пациентам с существенным уменьшением объема внеклеточной жидкости, например, перед/после хирургических вмешательств. При назначении в таких случаях Диклофенака-Дарница следует проводить мониторинг функции почек. После прекращения терапии состояние пациентов обычно нормализуется.

Влияние на гематологические показатели.

Диклофенак-Дарница рекомендован лишь для кратковременного курса лечения. При назначении данного лекарственного средства на длительный период рекомендуется (как и для других НПВС) регулярно контролировать гемограмму.

Как и другие НПВП, диклофенак может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациентов с нарушением гемостаза.

Диклофенак-Дарница содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Во время лечения не следует употреблять алкоголь.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение диклофенака беременным женщинам не изучено. Исследования на животных не показали какого-либо прямого или косвенного токсического влияния на беременность, эмбриональное развитие, развитие плода, роды и/или постнатальное развитие.

В I и II триместрах беременности Диклофенак-Дарница, таблетки кишечнорастворимые, следует назначать только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и лишь в минимальной эффективной дозе. Как и в случае применения других НПВС, лекарственное средство противопоказано в последнем триместре беременности (возможно угнетение сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

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

Не исключено, что риск увеличивается с дозой и длительностью лечения. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационной потери и летальности эмбриона/плода.

Кроме того, у животных, которые получали ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота разных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если лекарственное средство применяет женщина, которая стремится забеременеть, или в первом триместре беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а длительность лечения – как можно короче.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод таким образом:

- сердечно-лёгочная токсичность (с преждевременным закрытием артериальной протоки и лёгочной гипертензией);
- нарушение функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнионом.

На мать и новорожденного, а также в конце беременности:

- возможны продления времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах;
- торможение сокращений матки, что приводит к задержке или продлению родов.

Поэтому Диклофенак-Дарница, таблетки кишечнорастворимые, противопоказан в третьем триместре беременности.

Как и в случае применения других НПВС, диклофенак в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим Диклофенак-Дарница, таблетки кишечнорастворимые, не следует применять женщинам в период кормления грудью. Если лечение крайне необходимо, следует прекратить кормление грудью.

Как и другие НПВС, Диклофенак-Дарница, таблетки кишечнорастворимые могут негативно влиять на женскую фертильность, поэтому их не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или которые проходят исследования на бесплодие, следует рассмотреть целесообразность отмены лекарственного средства, таблетки кишечнорастворимые.

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

Пациентам, у которых во время лечения лекарственным средством наблюдаются нарушения зрения, головокружение, вертиго, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Режим дозирования устанавливать индивидуально с учетом показаний и тяжести состояния. Диклофенак-Дарница принимать внутрь, таблетки глотать, не разжевывая, после еды, запивая достаточным количеством воды.

Лекарственное средство следует применять в наименьших эффективных дозах в течение наиболее короткого периода времени, учитывая задачи лечения у каждого пациента отдельно.

Взрослым.

Начальная доза обычно составляет 100-150 мг в сутки. При невыраженных симптомах, а также при длительной терапии достаточно дозы 75-100 мг/сут. Суточную дозу распределять на 2-3 приема. Во избежание ночной боли или

утренней скованности лечение лекарственным средством можно дополнить назначением перед сном ректальных суппозиторий, содержащих диклофенак. Суточная доза не должна превышать 150 мг.

При первичной дисменорее суточную дозу подбирать индивидуально, обычно она составляет 50-150 мг. Начальная доза может быть 50-100 мг, но при необходимости ее можно увеличить в течение нескольких менструальных циклов до максимальной, которая составляет 200 мг в сутки. Применение лекарственного средства следует начинать после возникновения первых болевых симптомов и продолжать несколько дней в зависимости от динамики регрессии симптомов.

Детям.

Таблетки в дозе 25 мг можно применять детям с 8 лет (с массой тела не менее 25 кг) до 18 лет по назначению врача в дозе 0,5-2 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести симптомов: эту дозу делить на 2-3 приема.

Например, для ребенка с массой тела 30 кг суточная доза может составлять от 15 до 60 мг. Исходя из этого диапазона, ребенку можно назначить 2 таблетки по 25 мг 2 раза в сутки.

При лечении ювенильного ревматоидного артрита суточная доза может быть повышена до 3 мг/кг – максимальной суточной дозы.

Не превышать максимальную суточную дозу – 150 мг.

Пациенты пожилого возраста.

Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика лекарственного средства не ухудшается до любой клинически значимой степени, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства следует применять с особой осторожностью пациентам, которые, как правило, более склонны к развитию нежелательных реакций. Особенно для ослабленных пациентов старческого возраста или для пациентов с низким показателем массы тела рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы, также пациентов необходимо обследовать на предмет желудочно-кишечных кровотечений при лечении НПВС.

Дети.

Диклофенак-Дарница, таблетки кишечнорастворимые, в дозе 25 мг можно применять детям с 8 лет (с массой тела не менее 25 кг).

Передозировка.

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

Лечение. Лечение острого отравления 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, желудочно-кишечные 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. После приема

потенциально токсических доз может быть применен активированный уголь, а после приема потенциально опасных для жизни доз – проведения обеззараживания желудка (например вызывание рвоты, промывание желудка).

Побочные реакции.

Категория частоты нежелательных реакций, начиная с наиболее частых, определяется таким образом: *очень часто* ($>1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $<1/10$); *не часто* ($\geq 1/1000$, $<1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); *очень редко* ($<1/10000$); *частота неизвестна* (нельзя оценить за имеющимися данными).

Нижеуказанные нежелательные эффекты включая случаи, про которые сообщалось при условии кратковременного или длительного применения лекарственного средства.

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

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

Со стороны психики: очень редко – дезориентации, депрессия, бессонница, раздражительность, ночные кошмары, психические расстройства.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; редко – сонливость, утомляемость; очень редко – парестезия, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство вкусовых ощущений, инсульт; частота не известна – спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

Со стороны органов зрения: очень редко – расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия; частота неизвестна – неврит зрительного нерва.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто – вертиго; очень редко – звон в ушах, нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – ощущение сердцебиения, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – астма (включая диспноэ); очень редко – бронхоспазм, пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия; редко – гастрит, желудочно-кишечные кровотечения (рвота с примесью крови, мелена, диарея с примесями крови), язва желудка и кишечника, что может сопровождаться кровотечением или перфорацией (иногда летально, особенно у больных пожилого возраста); очень редко – колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, расстройство функции пищевода, диафрагмоподобный стеноз кишечника, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – увеличение уровня трансаминаз, редко – гепатит, желтуха, нарушение функции печени; очень редко – мгновенный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – высыпания; редко – крапивница; очень редко – высыпания в виде пузырей, экзема, эритема,

мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, реакция фоточувствительности, пурпура, в том числе аллергическая, зуд.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: очень редко – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз почки.

Общие нарушения: редко – отеки.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: очень редко – импотенция.

Диклофенак, особенно в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении, может приводить к повышению риска возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений (например инфаркта миокарда или инсульта).

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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