

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДОЛОКСЕН**

**(DOLOXEN)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* парацетамол, диклофенак натрію;

1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку натрію 50 мг;

*допоміжні речовини:* натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, повідон, метакрилатного сополімеру дисперсія, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), тальк очищений, дихлорметан, спирт ізопропіловий, вода очищена.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* капсулоподібні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з лінією для поділу з одного боку.

### **Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В55.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Долоксен – комбінований препарат, який має виражену протизапальну, аналгетичну та антипіретичну дію. Фармакологічна активність лікарського засобу обумовлена властивостями диклофенаку та парацетамолу, які входять до складу Долоксену. Основний механізм дії диклофенаку полягає у гальмуванні синтезу простагландинів – ендогенних речовин, що відіграють важливу роль у генезі запалення, болю та лихоманки. Парацетамол належить до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) з групи похідних пара-амінофенолу. Знеболювальна та жарознижувальна дії

парацетамолу зумовлені його впливом на гіпоталамічні центри головного мозку.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та аналгетичні властивості Долоксену забезпечують клінічний ефект, який характеризується зменшенням вираженості суглобового болю, ранкової скрутості та набряку суглобів, а також поліпшенням функції останніх.

При посттравматичних і післяопераційних запальних явищах Долоксен швидко усуває біль, зменшує запальний набряк післяопераційної рани.

Долоксен має аналгетичний ефект також при больовому синдромі неревматичного генезу, зокрема при первинній альгодисменореї та нападах мігрені.

#### *Фармакокінетика.*

Після внутрішнього застосування Долоксену диклофенак і парацетамол швидко та повністю абсорбуються. Їжа не впливає на абсорбцію препарату.

Концентрації активних речовин у плазмі крові мають лінійну залежність від дози препарату, максимальні рівні досягаються через 60–90 хв після прийому Долоксену.

Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові (переважно з альбуміном) досягає 99,7 %. Уявний об'єм розподілу становить 0,12–0,17 л/кг. Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин.

Диклофенак метаболізується шляхом глюкуронізації незміненої молекули та метоксилювання, яке призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, біологічна активність яких значно поступається активності початкової речовини.

Загальний системний плазмований кліренс диклофенаку становить приблизно 300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення – 1–2 години. 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронових кон'югатів незміненого диклофенаку, решта – з жовчю та калом.

Парацетамол метаболізується у печінці та виводиться в основному з сечею.

Після повторного застосування Долоксену фармакокінетичні показники активних речовин не змінюються. За умов дотримання рекомендованих інтервалів між введеннями кумуляція препарату не відзначається.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Гострий біль (м'язовий, головний, зубний, з локалізацією у хребті), при несуглобовому ревматизмі, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі,

фаринготонзиліті, отиті. Посттравматичний та післяопераційний больовий синдром.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до диклофенаку, парацетамолу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.

Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).

Печінкова недостатність.

Ниркова недостатність.

Встановлена застійна серцева недостатність [функціональний клас II-IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація)], ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій, цереброваскулярні захворювання.

Протипоказано пацієнтам, у яких у відповідь на застосування диклофенаку, парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) виникають напади бронхіальної астми («аспіринова астма»), ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Наявність в анамнезі пацієнта шлунково-кишкової кровотечі або перфорації, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів.

Тяжка серцева недостатність (функціональний клас III-IV).

Порушення кровотворення нез'ясованого генезу.

Лейкопенія.

Анемія середнього та тяжкого ступенів.

Вроджена гіпербілірубінемія.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).

Алкоголізм.

Не застосовувати для лікування післяопераційного болю після операції аортокоронарного шунтування (або використання апарату штучного кровообігу).

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Диклофенак.

*Літій, дигоксин.* Препарат може підвищувати концентрації літію та дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг літію та дигоксину у плазмі крові.

*Діуретичні та антигіпертензивні засоби.* Препарат, як і інші НПЗЗ, при супутньому застосуванні з діуретиками або антигіпертензивними препаратами, наприклад бета-блокаторами кальцієвих каналів, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) може знижувати їх антигіпертензивний ефект. Тому комбінацію таких препаратів слід призначати з обережністю, а пацієнтам (особливо літнього віку) слід періодично контролювати артеріальний тиск. Пацієнтам слід вживати достатню кількість води, а після початку та після закінчення супутньої терапії слід періодично контролювати функцію нирок, зокрема при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ через підвищений ризик виникнення нефротоксичності.

*Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може спричинити збільшення рівня калію у сироватці крові, рівень якого слід контролювати.

*Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди.* Супутнє застосування диклофенаку та інших НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Слід уникати одночасного застосування препарату з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів можливої користі від синергічної дії. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Антикоагулянти та протитромбоцитарні препарати.* Регулярне одночасне застосування диклофенаку з антикоагулянтами, особливо варфарином та іншими кумаринами, та антитромбоцитарними лікарськими засобами підвищує ризик кровотеч.

Хоча у клінічних дослідженнях не було доведено, що застосування диклофенаку впливає на ефективність антикоагулянтів, є дані про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовували диклофенак і антикоагулянти. Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС).* Одночасне застосування системних НПЗЗ та CІЗЗС може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі.

*Протидіабетичні препарати.* При одночасному застосуванні препарату та

протидіабетичних засобів ефективність останніх не змінюється. Проте відомі окремі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози цукрознижувальних засобів під час застосування препарату. Тому під час терапії лікарським засобом Долоксен слід контролювати рівень глюкози у крові. Також відомо про окремі випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні протидіабетичних засобів з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

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

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати тубулярний нирковий кліренс метотрексату, що підвищує рівень метотрексату. Слід з обережністю призначати НПЗЗ, включаючи диклофенак, у разі їх застосування менш ніж за 24 години перед застосуванням метотрексату, оскільки рівні метотрексату у крові можуть зростати і токсичність метотрексату може посилюватись. Відомо про випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

*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.

*Колестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення абсорбції диклофенаку. Зважаючи на це, рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після введення колестиполу/холестираміну.

*Циклоспорин.* Вплив НПЗЗ на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, тому препарат слід призначати у менших дозах, ніж при призначенні пацієнтам циклоспорину.

*Антибактеріальні засоби – похідні хінолону.* Через взаємодію антибіотиків хінолонового ряду та НПЗЗ можлива поява судом. Це може спостерігатися як у пацієнтів з епілепсією або судомами в анамнезі, так і у пацієнтів без такого анамнезу. Таким чином, слід проявляти обережність, розглядаючи застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак одночасно з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), оскільки можливе значне збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку за рахунок пригнічення метаболізму диклофенаку.

*Індуктори CYP2C9.* Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином), оскільки можливе значне зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

*Такролімус.* Якщо НПЗЗ призначати одночасно з такролімусом, підвищується ризик нефротоксичності. Це може бути опосередковано через механізм пригнічення ниркових простагландинів як НПЗЗ, так і інгібітору кальциневрину, тому диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не отримують такролімус.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може сприяти посиленню серцевої недостатності, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і підвищенню концентрації глікозиду у плазмі крові.

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

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС).* Супутнє застосування НПЗЗ та CІЗЗС збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

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

### Парацетамол.

Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений при одночасному довготривалому регулярному щоденному застосуванні парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі. Періодичний прийом не має значного ефекту.

Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу.

Протисудомні препарати (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), які стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку.

Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом, рифампіцином підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Парацетамол знижує ефективність діуретиків.

Одночасний прийом парацетамолу та етанолу підвищує ризик розвитку гепатотоксичних ефектів і гострого панкреатиту.

Не застосовувати одночасно з алкоголем.

Барбітурати, рифампіцин, саліциламід, протиепілептичні препарати, карбамазепін, фенітоїн, етанол, фенілбутазон, трициклічні антидепресанти та інші стимулятори мікосомального окислювання – ці лікарські засоби збільшують продукування гідроксильованих активних метаболітів, що впливають на функцію печінки, зумовлюючи можливість розвитку тяжких інтоксикацій при невеликих передозуваннях лікарського засобу.

Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину, зменшуючи його ефект, імовірно, у зв'язку з індукцією його метаболізму в печінці.

При одночасному застосуванні парацетамолу та зидовудину підвищується ризик розвитку нейтропенії.

Інгібітори мікросомального окислення (циметидин) – знижують ризик гепатотоксичної дії Долоксену.

Метоклопрамід і домперидон – збільшують всмоктування парацетамолу.

Тривалий одночасний прийом лікарського засобу з ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами може призвести до ураження нирок.

Похідні кумарину (варфарин) – при довготривалому застосуванні парацетамолу підвищується ризик розвитку кровотеч. Прийом разових доз не чинить значного ефекту.

Холестирамін – знижує всмоктування парацетамолу.

Під впливом парацетамолу час виведення хлорамфеніколу збільшується в 5 разів.

Пробенецид впливає на концентрацію парацетамолу в плазмі крові та його екскрецію.

При одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном слід дотримуватися обережності, оскільки одночасний прийом цих препаратів був пов'язаний з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком унаслідок піроглютамінового ацидозу, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Особливості застосування.***

Лікарський засіб містить парацетамол, тому не слід застосовувати його разом з іншими препаратами, що містять парацетамол та застосовуються, наприклад, для зниження температури, лікування болю, симптомів грипу та застуди або безсоння. Одночасне застосування разом з іншими препаратами, що містять парацетамол, може призвести до передозування. Передозування парацетамолу може спричинити печінкову недостатність, що може призвести до виникнення необхідності пересадження печінки або до летального кінця.

При захворюваннях печінки або нирок перед застосуванням лікарського засобу потрібно порадитися з лікарем.

Слід враховувати, що в пацієнтів із захворюваннями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту у крові глюкози та сечової кислоти. Пацієнтам, які приймають аналгетики щодня при артритах легкої форми, перед застосуванням

парацетамолу необхідно проконсультуватися з лікарем.

Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, які мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла або хронічному алкоголізмі.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжке порушення функції нирок та сепсис, а також у пацієнтів, у яких було недостатнє харчування чи інші причини дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм) та які тривалий час лікувалися парацетамолом у терапевтичних дозах або комбінацією парацетамолу і флуклоксациліну.

Якщо є підозра на метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайне припинення застосування парацетамолу та ретельний нагляд за станом пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для виявлення піроглутамінового ацидозу як основної причини метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком у пацієнтів із множинними факторами ризику.

У пацієнтів зі зниженням рівня глутатіону, наприклад при тяжких інфекціях, таких як сепсис, у разі прийому парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене або утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи таких симптомів.

Якщо симптоми не зникають, слід звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

Перед застосуванням препарату необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин або подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект.

Не перевищувати зазначених доз.

Шлунково-кишкові виразки, кровотечі або перфорації можуть виникнути у будь-який період лікування НПЗЗ, незалежно від селективності ЦОГ-2, навіть у разі відсутності попереджувальних симптомів. Щоб мінімізувати цей ризик, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого часу.

Існує підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень з певними селективними інгібіторами ЦОГ-2. Невідомо, чи цей ризик прямо залежить від селективності ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічно підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, слід здійснювати ретельну оцінку співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальною гіпертензією,

гіперліпідемією, цукровим діабетом, тютюнопалінням). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

Ниркові ефекти НПЗЗ включають затримку рідини з набряком та/або артеріальною гіпертензією. Тому диклофенак необхідно застосовувати із застереженням пацієнтам із серцевою дисфункцією та іншими станами, що призводять до затримки рідини. Уваги також потребують пацієнти, які застосовують супутньо діуретики або інгібітори АПФ, або які мають підвищений ризик виникнення гіповолемії. Наслідки, як правило, більш серйозні у пацієнтів літнього віку. Якщо під час лікування НПЗЗ у пацієнтів виникають шлунково-кишкові кровотечі або виразки, лікарський засіб необхідно відмінити. Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам віком від 65 років, ураховуючи рекомендації для цієї групи пацієнтів. Зокрема пацієнтам літнього віку зі слабким здоров'ям та пацієнтам із низькою масою тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, у тому числі і диклофенаку, дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції шкіри, деякі з них летальні, у тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик цих реакцій існує на початку терапії, а розвиток цих реакцій відзначається у більшості випадків у 1-й місяць лікування. Препарат слід відмінити при перших проявах шкірного висипання, виразок слизової оболонки або будь-яких інших проявах гіперчутливості. Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям препарат, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Необхідно порадитися з лікарем стосовно можливості застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функцій нирок і печінки.

Слід враховувати, що у хворих, які мають захворювання печінки, збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Під час лікування не можна вживати алкогольні напої. У дозах більше 6–8 г на добу парацетамол може бути токсичним для печінки, проте негативний вплив на печінку може виникати й при значно менших дозах у разі вживання алкоголю, застосування індукторів печінкових ферментів або інших речовин, які чинять токсичний вплив на печінку; також цей вплив вищий у пацієнтів із нециротичним алкогольним захворюванням печінки. Тривале вживання алкоголю значно підвищує ризик розвитку гепатотоксичних ефектів парацетамолу. У пацієнтів із порушенням функції печінки, а також у тих, хто приймає великі дози парацетамолу протягом тривалого часу, рекомендується регулярно проводити функціональні печінкові проби.

Перед застосуванням лікарського засобу пацієнту необхідно порадитися з лікарем,

якщо він приймає варфарин чи подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект. Обмеження щодо застосування лікарського засобу таким пацієнтам в першу чергу обумовлені вмістом парацетамолу.

При лікуванні пероральними антикоагулянтами з одночасним прийомом великих доз парацетамолу необхідний контроль протромбінового часу.

Лікарський засіб може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Зафіксовані випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, що мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі. У пацієнтів зі зниженим рівнем глутатіону при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

### Застереження

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

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу із системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. Зокрема рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу слабким пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

### *Бронхіальна астма в анамнезі*

У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, із сезонним алергічним ринітом, з набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗЗ, такі як загострення бронхіальної астми (так звана непереносимість анальгетиків/анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями (наприклад висипання, свербіж або кропив'янка) на інші речовини. Препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, зокрема диклофенак натрію та інші НПЗЗ, можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

### *Вплив на травний тракт*

При застосуванні 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, незалежно від наявності попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які застосовують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування лікарського засобу необхідно припинити.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, пацієнти із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ) або з наявністю в анамнезі виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації, потребують медичного нагляду і особливої обережності. Ризик виникнення кровотечі у травному тракті збільшується з підвищенням дози, а також у хворих із виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗЗ, особливо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик такого токсичного впливу на травний тракт у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою крововиливом або перфорацією, та у людей похилого віку, лікування слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також тих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які, імовірно, підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що підвищують ризик виразки або кровотечі, наприклад системні кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, антитромботичні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Ретельний медичний нагляд і особлива обережність потрібні пацієнтам з виразковим колітом або хворобою Крона, оскільки ці стани можуть посилюватися. Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, пов'язане з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових анастоматичних кровотеч. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при призначенні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій.

### *Вплив на печінку*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли диклофенак необхідно призначити пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або кількох ферментів печінки може підвищуватися. Підвищені рівні ферменту, як

правило, відновлюються після припинення застосування препарату.

Під час довготривалого лікування препаратом слід призначати регулярне спостереження за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів як застережні заходи. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та 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.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у випадку, коли препарат застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

### *Вплив на нирки*

Тривале лікування високими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до набряку та артеріальної гіпертензії. Особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також 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, що передувало лікуванню.

### *Вплив на шкіру*

У зв'язку із застосуванням диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип. Найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування.

Застосування диклофенаку необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, уражень слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

### *СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини*

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

### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти*

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (функціональний клас I за класифікацією NYHA) і пацієнтам зі значними факторами ризику серцево-судинних ускладнень (наприклад: гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) лікування диклофенаком слід проводити лише після ретельної оцінки.

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності помірного ступеня тяжкості необхідний відповідний моніторинг та консультації, 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 при тривалому лікуванні, деякою мірою збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Оскільки кардіоваскулярні ризики при застосуванні диклофенаку зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі.

Необхідно періодично повторно оцінювати потребу пацієнта у симптоматичному полегшенні стану та відповідь на терапію.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність контролю появи симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення). У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.

#### *Вплив на гематологічні показники*

Лікарський засіб рекомендується лише для короткочасного лікування.

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

Як і інші НПЗЗ, лікарський засіб може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Не перевищувати зазначених доз.

Враховувати, що у хворих на алкогольні нециротичні ураження печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Не приймати препарат одночасно з іншими засобами, що містять парацетамол чи диклофенак.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Велика кількість даних про вагітних жінок не вказує на мальформативну та фето/неонатальну токсичність. Результати епідеміологічних досліджень нейророзвитку у дітей, які піддавалися дії парацетамолу внутрішньоутробно, невизначені. Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю. З 20-го тижня вагітності

застосування диклофенаку натрію може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування.

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

Пацієнтам, в яких під час лікування препаратом 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.***

Дозу визначає лікар для кожного хворого індивідуально, залежно від віку пацієнта, характеру та перебігу захворювання, індивідуальної переносимості та лікувальної ефективності препарату.

Дорослим та дітям віком від 14 років – по 1 таблетці 2–3 рази на добу після їди.

Тривалість лікування становить не більше 5–7 днів та залежить від перебігу захворювання.

Максимальна добова доза препарату для дорослих та дітей віком від 14 років становить не більше 3 таблеток.

***Діти.*** Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 14 років.

### ***Передозування.***

*Диклофенак.*

Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити блювання, шлунково-кишкову кровотечу, діарею, запаморочення, шум у вухах та судоми. Гостра ниркова недостатність та ураження печінки можливі у випадку тяжкої інтоксикації.

*Парацетамол.*

Ураження печінки може виникнути у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли понад 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів із

факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших препаратів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад неправильне харчування, СНІД, голодування, муковісцидоз, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоми передозування у перші 24 години: блідість, нудота, блювання, анорексія та абдомінальний біль. Ураження печінки може стати явним через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати в енцефалопатію, крововиливи, гіпоглікемію, кому та призвести до летального наслідку. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним болем у ділянці попереку, гематурією, протеїнурією і розвинутиися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалася також серцева аритмія і панкреатит.

При тривалому застосуванні препарату у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутисть апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку нервової системи – запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз); з боку системи травлення – гепатонекроз.

*Лікування:* термінові заходи підтримуючої і симптоматичної терапії.

Якщо надмірна доза препарату була прийнята у межах 1 години, слід розглянути доцільність застосування активованого вугілля. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Лікування N-ацетилцистеїном може бути застосовано протягом 24 годин після прийому препарату, але максимальний захисний ефект можна отримати при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно вводять N-ацетилцистеїн згідно зі встановленим переліком доз. У разі відсутності блювання може бути застосований перорально метіонін як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарнею.

Підтримуюче і симптоматичне лікування показане при таких ускладненнях як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання. Малоімовірно, що форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія є ефективними для виведення нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), оскільки активні речовини препарату значною мірою зв'язуються з білками плазми крові і піддаються інтенсивному метаболізму.

### ***Побічні реакції.***

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія; нейтропенія;

лейкопенія; анемія, включаючи апластичну анемію, гемолітичну анемію (особливо у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), сульфгемоглобінемію і метгемоглобінемію (ціаноз, задишка, біль у серці); агранулоцитоз; панцитопенія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію, бронхоспазм та анафілактичний шок; ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні порушення:* дезорієнтація, депресія, порушення сну, безсоння, нічні жахи, дратівливість, занепокоєність, відчуття страху, психотичні розлади, сплутаність свідомості, психомоторне збудження.

*З боку нервової системи:* головний біль; запаморочення; порушення чутливості, включаючи парестезії; порушення сну; нічні жахи; сонливість; безсоння; порушення пам'яті; дезорієнтація; судоми; депресія; підвищена дратівливість; тривожність; тремор; асептичний менінгіт; розлади смаку; порушення мозкового кровообігу; психотичні реакції; підвищена втомлюваність; сплутаність свідомості; галюцинації; порушення чутливості; загальне нездужання.

*З боку органів зору:* зорові порушення, затуманення зору, диплопія, нечіткість зору; неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху:* вертиго, дзвін у вухах, шум у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* \*відчуття серцебиття, тахікардія, задишка, біль у ділянці серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія; артеріальна гіпотензія; васкуліт; синдром Коуніса.

*З боку дихальної системи:* бронхіальна астма (включаючи задишку), бронхоспазм (особливо у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти), біль у грудях, пневмоніти.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрити, гастроінтестинальна кровотеча, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з/без кровотечі чи перфорації), коліти (у тому числі геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (у т. ч. афтозний), глосит, розлади з боку стравоходу, діафрагмоподібні стриктури кишечника, спазми кишечника, панкреатит, шлунково-кишковий стеноз або перфорація (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктити, ішемічний коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищений рівень трансаміназ, печінкова недостатність, гепатит, некроз печінки, жовтяниця, розлади печінки, блискавичний гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* відчуття свербіжу, шкірні висипання, еритема, висипання на слизових оболонках, кропив'янка, бульозні висипи, екзема, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), еритродермія, ексфоліативний дерматит, алергічний

дерматит, втрата волосся, реакції фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж, пурпура Шенляйна — Геноха; частота невідома – фіксований медикаментозний висип, генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип.

*З боку сечовидільної системи:* гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз, набряки, затримка рідини, тубулоінтерстиціальний нефрит.

*Загальні розлади:* набряк, загальна слабкість, посилене потовиділення, гіпоглікемія, аж до коми.

Диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому застосуванні, підвищує ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком (частота невідома)\*\*.

\*Інформація базується на даних довгострокового застосування у високій дозі (150 мг/доба). Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

\*\*У післяреєстраційний період, при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном; зазвичай, за наявності факторів ризику.

## Опис окремих побічних реакцій

### *Зорові порушення*

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

Якщо матимуть місце тяжкі побічні ефекти, лікування слід припинити.

### *Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком*

При застосуванні парацетамолу спостерігалися випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком внаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати через низький рівень глутатіону у цих пацієнтів.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 2 або 10 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Галфа Лабораторіз Лтд. Юніт 1.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вілледж-Тхана (Бадді), Техсіл-Налагарх, Дістрікт-Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія.

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДОЛОКСЕН**  
**(DOLOXEN)**

**Склад:**

*діючі речовини:* парацетамол, диклофенак натрію;

1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку натрію 50 мг;

*допоміжні речовини:* натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, повідон, метакрилатного сополімеру дисперсія, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), тальк очищений, дихлорметан, спирт ізопропіловий, вода очищена.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* капсулоподібні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з лінією для поділу з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В55.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Долоксен – комбінований препарат, який має виражену протизапальну, аналгетичну та антипіретичну дію. Фармакологічна активність лікарського засобу обумовлена властивостями диклофенаку та парацетамолу, які входять до складу Долоксену. Основний механізм дії диклофенаку полягає у гальмуванні синтезу простагландинів – ендогенних речовин, що відіграють важливу роль у генезі запалення, болю та лихоманки. Парацетамол належить до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) з групи похідних пара-амінофенолу. Знеболювальна та жарознижувальна дії парацетамолу зумовлені його впливом на гіпоталамічні центри головного мозку.

При ревматичних захворюваннях протизапальні та аналгетичні властивості Долоксену забезпечують клінічний ефект, який характеризується зменшенням вираженості суглобового болю, ранкової скутості та набряку суглобів, а також поліпшенням функції останніх.

При посттравматичних і післяопераційних запальних явищах Долоксен швидко усуває біль, зменшує запальний набряк післяопераційної рани.

Долоксен має аналгетичний ефект також при больовому синдромі неревматичного генезу, зокрема при первинній альгодисменореї та нападах мігрені.

#### *Фармакокінетика.*

Після внутрішнього застосування Долоксену диклофенак і парацетамол швидко та повністю абсорбуються. Їжа не впливає на абсорбцію препарату.

Концентрації активних речовин у плазмі крові мають лінійну залежність від дози препарату, максимальні рівні досягаються через 60–90 хв після прийому Долоксену.

Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові (переважно з альбуміном) досягає 99,7 %. Уявний об'єм розподілу становить 0,12–0,17 л/кг. Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин.

Диклофенак метаболізується шляхом глюкуронізації незміненої молекули та метоксилування, яке призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, біологічна активність яких значно поступається активності початкової речовини.

Загальний системний плазмований кліренс диклофенаку становить приблизно 300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення – 1–2 години. 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді глюкуронових кон'югатів незміненого диклофенаку, решта – з жовчю та калом.

Парацетамол метаболізується у печінці та виводиться в основному з сечею.

Після повторного застосування Долоксену фармакокінетичні показники активних речовин не змінюються. За умов дотримання рекомендованих інтервалів між введеннями кумуляція препарату не відзначається.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Гострий біль (м'язовий, головний, зубний, з локалізацією у хребті), при несуглобовому ревматизмі, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі, фаринготонзиліті, отиті. Посттравматичний та післяопераційний больовий синдром.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до диклофенаку, парацетамолу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.

Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).

Печінкова недостатність.

Ниркова недостатність.

Встановлена застійна серцева недостатність [функціональний клас II-IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація)], ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій, цереброваскулярні захворювання.

Протипоказано пацієнтам, у яких у відповідь на застосування диклофенаку, парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) виникають напади бронхіальної астми («аспіринова астма»), ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Наявність в анамнезі пацієнта шлунково-кишкової кровотечі або перфорації, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів.

Тяжка серцева недостатність (функціональний клас III-IV).

Порушення кровотворення нез'ясованого генезу.

Лейкопенія.

Анемія середнього та важкого ступенів.

Вроджена гіпербілірубінемія.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).

Алкоголізм.

Не застосовувати для лікування післяопераційного болю після операції аортокоронарного шунтування (або використання апарату штучного кровообігу).

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Диклофенак.

*Літій, дигоксин.* Препарат може підвищувати концентрації літію та дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг літію та дигоксину у плазмі крові.

*Діуретичні та антигіпертензивні засоби.* Препарат, як і інші НПЗЗ, при супутньому застосуванні з діуретиками або антигіпертензивними препаратами, наприклад бета-блокаторами кальцієвих каналів, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) може знижувати їх антигіпертензивний ефект. Тому комбінацію таких препаратів слід призначати з обережністю, а пацієнтам (особливо літнього віку) слід періодично контролювати артеріальний тиск. Пацієнтам слід вживати достатню кількість води, а після початку та після закінчення супутньої терапії слід періодично контролювати функцію нирок, зокрема при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ через підвищений ризик виникнення нефротоксичності.

*Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може спричинити збільшення рівня калію у сироватці крові, рівень якого слід контролювати.

*Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди.* Супутнє застосування диклофенаку та інших НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Слід уникати одночасного застосування препарату з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів можливої користі від синергічної дії. Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Антикоагулянти та протитромбоцитарні препарати.* Регулярне одночасне застосування диклофенаку з антикоагулянтами, особливо варфарином та іншими кумаринами, та антитромбоцитарними лікарськими засобами підвищує ризик кровотеч.

Хоча у клінічних дослідженнях не було доведено, що застосування диклофенаку впливає на ефективність антикоагулянтів, є дані про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовували диклофенак і антикоагулянти. Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти і, в разі необхідності, корекція дозування

антикоагулянтів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C).* Одночасне застосування системних НПЗЗ та C133C може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі.

*Протидіабетичні препарати.* При одночасному застосуванні препарату та протидіабетичних засобів ефективність останніх не змінюється. Проте відомі окремі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози цукрознижувальних засобів під час застосування препарату. Тому під час терапії лікарським засобом Долоксен слід контролювати рівень глюкози у крові. Також відомо про окремі випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні протидіабетичних засобів з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

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

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати тубулярний нирковий кліренс метотрексату, що підвищує рівень метотрексату. Слід з обережністю призначати НПЗЗ, включаючи диклофенак, у разі їх застосування менш ніж за 24 години перед застосуванням метотрексату, оскільки рівні метотрексату у крові можуть зростати і токсичність метотрексату може посилюватись. Відомо про випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

*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.

*Колестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення абсорбції диклофенаку. Зважаючи на це, рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після введення колестиполу/холестираміну.

*Циклоспорин.* Вплив НПЗЗ на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, тому препарат слід призначати у менших дозах, ніж при призначенні пацієнтам циклоспорину.

*Антибактеріальні засоби – похідні хінолону.* Через взаємодію антибіотиків хінолонового ряду та НПЗЗ можлива поява судом. Це може спостерігатися як у пацієнтів з епілепсією або судомами в анамнезі, так і у пацієнтів без такого анамнезу. Таким чином, слід проявляти обережність, розглядаючи застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак

одночасно з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), оскільки можливе значне збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку за рахунок пригнічення метаболізму диклофенаку.

*Індуктори CYP2C9.* Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином), оскільки можливе значне зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

*Такролімус.* Якщо НПЗЗ призначати одночасно з такролімусом, підвищується ризик нефротоксичності. Це може бути опосередковано через механізм пригнічення ниркових простагландинів як НПЗЗ, так і інгібітору кальциневрину, тому диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не отримують такролімус.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може сприяти посиленню серцевої недостатності, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і підвищенню концентрації глікозиду у плазмі крові.

*Міфепристон.* НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після прийому міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C).* Супутнє застосування НПЗЗ та C133C збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

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

#### Парацетамол.

Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений при одночасному довготривалому регулярному щоденному застосуванні парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі. Періодичний прийом не має значного ефекту.

Барбітурати зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу.

Протисудомні препарати (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), які стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку.

Одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом, рифампіцином підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому. Парацетамол знижує ефективність діуретиків.

Одночасний прийом парацетамолу та етанолу підвищує ризик розвитку гепатотоксичних ефектів і гострого панкреатиту.

Не застосовувати одночасно з алкоголем.

Барбітурати, рифампіцин, саліциламід, протиепілептичні препарати, карбамазепін, фенітоїн, етанол, фенілбутазон, трициклічні антидепресанти та інші стимулятори мікросомального окислювання – ці лікарські засоби збільшують продукування гідроксильованих активних метаболітів, що впливають на функцію печінки, зумовлюючи можливість розвитку тяжких інтоксикацій при невеликих передозуваннях лікарського засобу.

Парацетамол може знижувати біодоступність ламотриджину, зменшуючи його ефект, імовірно, у зв'язку з індукцією його метаболізму в печінці.

При одночасному застосуванні парацетамолу та зидовудину підвищується ризик розвитку нейтропенії.

Інгібітори мікросомального окислення (циметидин) – знижують ризик гепатотоксичної дії Долоксену.

Метоклопрамід і домперидон – збільшують всмоктування парацетамолу.

Тривалий одночасний прийом лікарського засобу з ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами може призвести до ураження нирок.

Похідні кумарину (варфарин) – при довготривалому застосуванні парацетамолу підвищується ризик розвитку кровотеч. Прийом разових доз не чинить значного ефекту.

Холестирамін – знижує всмоктування парацетамолу.

Під впливом парацетамолу час виведення хлорамфеніколу збільшується в 5 разів.

Пробенецид впливає на концентрацію парацетамолу в плазмі крові та його екскрецію.

При одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном слід дотримуватися обережності, оскільки одночасний прийом цих препаратів був пов'язаний з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Особливості застосування.***

Лікарський засіб містить парацетамол, тому не слід застосовувати його разом з іншими препаратами, що містять парацетамол та застосовуються, наприклад, для зниження температури, лікування болю, симптомів грипу та застуди або безсоння. Одночасне застосування разом з іншими препаратами, що містять парацетамол, може призвести до передозування. Передозування парацетамолу може спричинити печінкову недостатність, що може призвести до виникнення необхідності пересадження печінки

або до летального кінця.

При захворюваннях печінки або нирок перед застосуванням лікарського засобу потрібно порадитися з лікарем.

Слід враховувати, що в пацієнтів із захворюваннями печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту у крові глюкози та сечової кислоти. Пацієнтам, які приймають аналгетики щодня при артритах легкої форми, перед застосуванням парацетамолу необхідно проконсультуватися з лікарем.

Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, які мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла або хронічному алкоголізмі.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглютамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжке порушення функції нирок та сепсис, а також у пацієнтів, у яких було недостатнє харчування чи інші причини дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм) та які тривалий час лікувалися парацетамолом у терапевтичних дозах або комбінацією парацетамолу і флуклоксациліну.

Якщо є підозра на метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком унаслідок піроглютамінового ацидозу, рекомендується негайне припинення застосування парацетамолу та ретельний нагляд за станом пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для виявлення піроглютамінового ацидозу як основної причини метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком у пацієнтів із множинними факторами ризику.

У пацієнтів зі зниженням рівня глутатіону, наприклад при тяжких інфекціях, таких як сепсис, у разі прийому парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене або утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи таких симптомів.

Якщо симптоми не зникають, слід звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

Перед застосуванням препарату необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин або подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект.

Не перевищувати зазначених доз.

Шлунково-кишкові виразки, кровотечі або перфорації можуть виникнути у будь-який період лікування НПЗЗ, незалежно від селективності ЦОГ-2, навіть у разі відсутності попереджувальних симптомів. Щоб мінімізувати цей ризик, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого часу.

Існує підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень з певними селективними інгібіторами ЦОГ-2. Невідомо, чи цей ризик прямо залежить від селективності ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічно підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, слід здійснювати ретельну оцінку співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, тютюнопалінням). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

Ниркові ефекти НПЗЗ включають затримку рідини з набряком та/або артеріальною гіпертензією. Тому диклофенак необхідно застосовувати із застереженням пацієнтам із серцевою дисфункцією та іншими станами, що призводять до затримки рідини. Уваги також потребують пацієнти, які застосовують супутньо діуретики або інгібітори АПФ, або які мають підвищений ризик виникнення гіповолемії. Наслідки, як правило, більш серйозні у пацієнтів літнього віку. Якщо під час лікування НПЗЗ у пацієнтів виникають шлунково-кишкові кровотечі або виразки, лікарський засіб необхідно відмінити. Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам віком від 65 років, ураховуючи рекомендації для цієї групи пацієнтів. Зокрема пацієнтам літнього віку зі слабким здоров'ям та пацієнтам із низькою масою тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, у тому числі і диклофенаку, дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції шкіри, деякі з них летальні, у тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик цих реакцій існує на початку терапії, а розвиток цих реакцій відзначається у більшості випадків у 1-й місяць лікування. Препарат слід відмінити при перших проявах шкірного висипання, виразок слизової оболонки або будь-яких інших проявах гіперчутливості. Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям препарат, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Необхідно порадитися з лікарем стосовно можливості застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функцій нирок і печінки.

Слід враховувати, що у хворих, які мають захворювання печінки, збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Під час лікування не можна вживати алкогольні напої. У дозах більше 6–8 г на добу парацетамол може бути токсичним для печінки, проте негативний вплив на печінку

може виникати й при значно менших дозах у разі вживання алкоголю, застосування індукторів печінкових ферментів або інших речовин, які чинять токсичний вплив на печінку; також цей вплив вищий у пацієнтів із нециротичним алкогольним захворюванням печінки. Тривале вживання алкоголю значно підвищує ризик розвитку гепатотоксичних ефектів парацетамолу. У пацієнтів із порушенням функції печінки, а також у тих, хто приймає великі дози парацетамолу протягом тривалого часу, рекомендується регулярно проводити функціональні печінкові проби.

Перед застосуванням лікарського засобу пацієнту необхідно порадитися з лікарем, якщо він приймає варфарин чи подібні препарати, які мають антикоагулянтний ефект. Обмеження щодо застосування лікарського засобу таким пацієнтам в першу чергу обумовлені вмістом парацетамолу.

При лікуванні пероральними антикоагулянтами з одночасним прийомом великих доз парацетамолу необхідний контроль протромбінового часу.

Лікарський засіб може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Зафіксовані випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, що мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі. У пацієнтів зі зниженим рівнем глутатіону при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

### Застереження

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

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу із системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. Зокрема рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу слабким пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

### *Бронхіальна астма в анамнезі*

У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, із сезонним алергічним ринітом, з набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗЗ, такі як загострення бронхіальної астми (так звана непереносимість анальгетиків/анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим рекомендовані спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями (наприклад

висипання, свербіж або кропив'янка) на інші речовини. Препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, зокрема диклофенак натрію та інші НПЗЗ, можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

### *Вплив на травний тракт*

При застосуванні 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, незалежно від наявності попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які застосовують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування лікарського засобу необхідно припинити.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, пацієнти із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ) або з наявністю в анамнезі виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації, потребують медичного нагляду і особливої обережності. Ризик виникнення кровотечі у травному тракті збільшується з підвищенням дози, а також у хворих із виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗЗ, особливо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик такого токсичного впливу на травний тракт у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою крововиливом або перфорацією, та у людей похилого віку, лікування слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також тих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які, імовірно, підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що підвищують ризик виразки або кровотечі, наприклад системні кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, антитромботичні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Ретельний медичний нагляд і особлива обережність потрібні пацієнтам з виразковим колітом або хворобою Крона, оскільки ці стани можуть посилюватися. Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, пов'язане з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових анастоматичних кровотеч. Рекомендується ретельне

медичне спостереження та обережність при призначенні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій.

### *Вплив на печінку*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли диклофенак необхідно призначити пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або кількох ферментів печінки може підвищуватися. Підвищені рівні ферменту, як правило, відновлюються після припинення застосування препарату.

Під час довготривалого лікування препаратом слід призначати регулярне спостереження за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів як застережні заходи. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та 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.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у випадку, коли препарат застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

### *Вплив на нирки*

Тривале лікування високими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до набряку та артеріальної гіпертензії. Особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також 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, що передувало лікуванню.

### *Вплив на шкіру*

У зв'язку із застосуванням диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип. Найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування.

Застосування диклофенаку необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, уражень слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

### *СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини*

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і змішаними захворюваннями

сполучної тканини спостерігається підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти*

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (функціональний клас I за класифікацією NYHA) і пацієнтам зі значними факторами ризику серцево-судинних ускладнень (наприклад: гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) лікування диклофенаком слід проводити лише після ретельної оцінки.

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності помірного ступеня тяжкості необхідний відповідний моніторинг та консультації, 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 при тривалому лікуванні, деякою мірою збільшує ризик розвитку артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Оскільки кардіоваскулярні ризики при застосуванні диклофенаку зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі.

Необхідно періодично повторно оцінювати потребу пацієнта у симптоматичному полегшенні стану та відповідь на терапію.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність контролю появи симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення). У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.

### *Вплив на гематологічні показники*

Лікарський засіб рекомендується лише для короткочасного лікування.

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

Як і інші НПЗЗ, лікарський засіб може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Не перевищувати зазначених доз.

Враховувати, що у хворих на алкогольні нециротичні ураження печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Не приймати препарат одночасно з іншими засобами, що містять парацетамол чи диклофенак.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Велика кількість даних про вагітних жінок не вказує на мальформативну та фето/неонатальну токсичність. Результати епідеміологічних досліджень нейророзвитку у дітей, які піддавалися дії парацетамолу внутрішньоутробно, невизначені. Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю. З 20-го тижня вагітності застосування диклофенаку натрію може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування.

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

Пацієнтам, в яких під час лікування препаратом 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.***

Дозу визначає лікар для кожного хворого індивідуально, залежно від віку пацієнта, характеру та перебігу захворювання, індивідуальної переносимості та лікувальної ефективності препарату.

Дорослим та дітям віком від 14 років – по 1 таблетці 2-3 рази на добу після їди.

Тривалість лікування становить не більше 5-7 днів та залежить від перебігу захворювання.

Максимальна добова доза препарату для дорослих та дітей віком від 14 років становить не більше 3 таблеток.

***Діти.*** Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 14 років.

### ***Передозування.***

*Диклофенак.*

Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує.

Передозування може спричинити блювання, шлунково-кишкову кровотечу, діарею, запаморочення, шум у вухах та судоми. Гостра ниркова недостатність та ураження печінки можливі у випадку тяжкої інтоксикації.

### *Парацетамол.*

Ураження печінки може виникнути у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли понад 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів із факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших препаратів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад неправильне харчування, СНІД, голодування, муковісцидоз, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоми передозування у перші 24 години: блідість, нудота, блювання, анорексія та абдомінальний біль. Ураження печінки може стати явним через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати в енцефалопатію, крововиливи, гіпоглікемію, кому та призвести до летального наслідку. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним болем у ділянці попереку, гематурією, протеїнурією і розвинутиися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалася також серцева аритмія і панкреатит.

При тривалому застосуванні препарату у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутисть апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку нервової системи – запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз); з боку системи травлення – гепатонекроз.

*Лікування:* термінові заходи підтримуючої і симптоматичної терапії.

Якщо надмірна доза препарату була прийнята у межах 1 години, слід розглянути доцільність застосування активованого вугілля. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Лікування N-ацетилцистеїном може бути застосовано протягом 24 годин після прийому препарату, але максимальний захисний ефект можна отримати при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно вводять N-ацетилцистеїн згідно зі встановленим переліком доз. У разі відсутності блювання може бути застосований перорально метіонін як відповідна альтернатива у віддалених районах поза лікарнею.

Підтримуюче і симптоматичне лікування показане при таких ускладненнях як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання. Малоймовірно, що форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія є ефективними для виведення нестероїдних

протизапальних засобів (НПЗЗ), оскільки активні речовини препарату значною мірою зв'язуються з білками плазми крові і піддаються інтенсивному метаболізму.

### ***Побічні реакції.***

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія; нейтропенія; лейкопенія; анемія, включаючи апластичну анемію, гемолітичну анемію (особливо у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), сульфгемоглобінемію і метгемоглобінемію (ціаноз, задишка, біль у серці); агранулоцитоз; панцитопенія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію, бронхоспазм та анафілактичний шок; ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні порушення:* дезорієнтація, депресія, порушення сну, безсоння, нічні жахи, дратівливість, занепокоєність, відчуття страху, психотичні розлади, сплутаність свідомості, психомоторне збудження.

*З боку нервової системи:* головний біль; запаморочення; порушення чутливості, включаючи парестезії; порушення сну; нічні жахи; сонливість; безсоння; порушення пам'яті; дезорієнтація; судоми; депресія; підвищена дратівливість; тривожність; тремор; асептичний менінгіт; розлади смаку; порушення мозкового кровообігу; психотичні реакції; підвищена втомлюваність; сплутаність свідомості; галюцинації; порушення чутливості; загальне нездужання.

*З боку органів зору:* зорові порушення, затуманення зору, диплопія, нечіткість зору; неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху:* вертиго, дзвін у вухах, шум у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* \*відчуття серцебиття, тахікардія, задишка, біль у ділянці серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія; артеріальна гіпотензія; васкуліт; синдром Коуніса.

*З боку дихальної системи:* бронхіальна астма (включаючи задишку), бронхоспазм (особливо у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти), біль у грудях, пневмоніти.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрити, гастроінтестинальна кровотеча, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з/без кровотечі чи перфорації), коліти (у тому числі геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (у т. ч. афтозний), глосит, розлади з боку стравоходу, діафрагмоподібні стриктури кишечника, спазми кишечника, панкреатит, шлунково-кишковий стеноз або перфорація (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктити, ішемічний коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищений рівень трансаміназ, печінкова

недостатність, гепатит, некроз печінки, жовтяниця, розлади печінки, блискавичний гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* відчуття свербіжу, шкірні висипання, еритема, висипання на слизових оболонках, кропив'янка, бульозні висипи, екзема, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), еритродермія, ексfolіативний дерматит, алергічний дерматит, втрата волосся, реакції фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж, пурпура Шенляйна — Геноха; частота невідома – фіксований медикаментозний висип, генералізований бульозний фіксований медикаментозний висип.

*З боку сечовидільної системи:* гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз, набряки, затримка рідини, тубулоінтерстиціальний нефрит.

*Загальні розлади:* набряк, загальна слабкість, посилене потовиділення, гіпоглікемія, аж до коми.

Диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому застосуванні, підвищує ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком (частота невідома)\*\*.

\*Інформація базується на даних довгострокового застосування у високій дозі (150 мг/доба). Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

\*\*У післяреєстраційний період, при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном; зазвичай, за наявності факторів ризику.

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Зорові порушення*

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

Якщо матимуть місце тяжкі побічні ефекти, лікування слід припинити.

### *Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком*

При застосуванні парацетамолу спостерігалися випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком внаслідок піроглютамінового ацидозу у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглютаміновий ацидоз може виникати через низький рівень глутатіону у цих пацієнтів.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 2 або 10 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Індоко Ремедіс Лімітед.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Л-14, Верна Індастріал Еріа, Верна, Гоа ІН-403 722, Індія.