ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТИЛДА®

(TILDA)

Склад:

діючі речовини:

1 таблетка містить: 500 мг парацетамолу, 50 мг диклофенаку натрію, 250 мг хлорзоксазону;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, тальк очищений, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, тальк очищений, титану діоксид (Е 171), барвник хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, подовжені, двоопуклі, з рискою з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Диклофенак, комбінації. Код АТХ М01А В55.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тилда® – комбінований препарат, що має міорелаксуючу та аналгезивну дію.

Парацетамол має аналгезивну, жарознижувальну і помірно виражену протизапальну дію. Парацетамол пригнічує циклооксигеназу переважно в центральній нервовій системі, впливаючи на центри болю і терморегуляції. В основі аналгезивної дії лежить здатність пригнічувати синтез простагландинів внаслідок пригнічення ферменту циклооксигенази.

Диклофенак чинить виражену протизапальну, аналгезивну і помірну жарознижувальну дію. Механізм дії пов’язаний з пригніченням активності циклооксигенази – основного ферменту

метаболізму арахідонової кислоти, що є попередником простагландинів, які відіграють головну роль у патогенезі запалення, болю і гарячки. Аналгезивна дія зумовлена двома механізмами: периферичним (опосередковано, шляхом пригнічення синтезу простагландинів) і центральним (за рахунок пригнічення синтезу простагландинів у центральній та периферичній нервовій системі). Диклофенак, блокуючи синтез простагландинів, знімає або значною мірою зменшує симптоми запалення. Диклофенак зменшує індуковану простагландинами підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразнень і біологічно активних речовин, що утворюються у вогнищі запалення; сприяє зниженню температури тіла. Зменшує концентрацію простагландинів у менструальній крові та інтенсивність болю при первинній дисменореї. Диклофенак сприяє збільшенню об'єму рухів в уражених суглобах, зменшенню болю у стані спокою і під час руху. *In vitro* диклофенак у концентрації, еквівалентній тій, що досягається у тканинах людини при лікуванні, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини. Гальмує агрегацію тромбоцитів. При травматичному і післяопераційному болю препарат зменшує больові відчуття у стані спокою і під час руху, а також набряк при запаленні. Стійкий ефект спостерігається через 1–2 тижні лікування.

Хлорзоксазон має міорелаксуючу дію, блокує на рівні спинного мозку мультисинаптичні рефлекси, які беруть участь у виникненні та підтриманні спазму скелетних м'язів різної етіології. Хлорзоксазон у поєднанні з парацетамолом спричиняє м'язоворозслаблювальну та аналгезивну дію.

Лікарський засіб Тилда® не чинить седативної дії.

Фармакокінетика.

Диклофенак швидко всмоктується у кров – максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години. Зв'язування з білками плазми крові – понад 99 %. Добре проникає у тканини і синовіальну рідину, де його концентрація росте повільно, через 4 години досягає вищих значень, ніж у плазмі крові. Їжа може сповільнювати швидкість всмоктування, не впливаючи на повноту всмоктування. Біодоступність – близько 5 %.

Період напіввиведення з плазми крові становить 1–2 години, із синовіальної рідини – 3–6 годин. Близько 35 % виводиться у вигляді метаболітів з калом; близько 65 % – метаболізується у печінці і виводиться нирками у вигляді неактивних похідних, близько 1 % – у незміненому вигляді.

Парацетамол швидко та майже повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30–60 хвилин. Період напіввиведення становить 1–4 години. Рівномірно розподіляється по всіх рідинах організму. Зв'язування з білками плазми крові варіабельне. Парацетамол метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками у формі кон'югованих метаболітів.

Хлорзоксазон швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години. Метаболізується у печінці, головним чином з утворенням кон'югатів із сульфатами і глюкуронатами та незначною мірою – шляхом окиснення з утворенням цистеїну і меркаптопурової кислоти. Виводиться з сечею здебільшого у вигляді метаболітів і лише 5 % прийнятої дози – у незміненому стані. Період напіввиведення становить 1–4 години.

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 діючих речовин або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу.

Гостра виразка шлунка або кишечнику; гастроінтенстинальна кровотеча або перфорація.

Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов’язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).

Печінкова недостатність.

Ниркова недостатність.

Застійна серцева недостатність (функціональний клас II–IV за класифікацією NYHA — Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, порушення згортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч.

Протипоказано пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, диклофенаку, парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти 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.

Захворювання крові, порушення кровотворення нез’ясованого генезу, лейкопенія.

Виражена анемія.

Вроджена гіпербілірубінемія.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Запальні захворювання кишечнику (хвороба Крона або виразковий коліт).

Не застосовувати для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або при використанні апарату штучного кровообігу).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда.

Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

Захворювання периферичних артерій.

Алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Диклофенак.

Літій, дігоксин.

Препарат може підвищувати концентрації літію та дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг літію та дігоксину у плазмі крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби.

Супутнє застосування диклофенаку, як і інших НПЗЗ, з діуретиками та антигіпертензивними засобами [наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)] може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують з обережністю, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії і на регулярній основі після неї, особливо при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.

Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити більш часто.

Одночасне застосування лікарського засобу Тилда® призводить до зменшення ефекту фуросеміду та антигіпертензивних засобів.

Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди.

Одночасне призначення з нестероїдними протизапальними засобами, глюкокортикостероїдами збільшує частоту небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи шлунково-кишкової кровотечі або виразки. 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.

Антикоагулянти та протитромбоцитарні засоби.

Регулярне одночасне застосування препарату з антикоагулянтами, особливо з варфарином та іншими кумаринами, та антитромбоцитарними лікарськими засобами може призвести до підвищення ризику кровотеч. Тому у випадку такого поєднання лікарських засобів рекомендується пильний та регулярний нагляд за хворими і для впевненості, що ніякі зміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Супутнє застосування системних НПЗЗ та СІЗЗС збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Антидіабетичні препарати.

При одночасному застосуванні препарату та антидіабетичних препаратів ефективність останніх не змінюється. Проте відомі окремі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози цукрознижувальних препаратів під час застосування препарату. Тому під час терапії слід контролювати рівень глюкози в крові.

Метотрексат.

Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після прийому метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватись його токсична дія. Є дані про випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗЗ, включаючи диклофенак, був у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

Циклоспорин.

Вплив диклофенаку, як і інших НПЗЗ на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв’язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

Такролімус.

При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітору кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони.

Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів як з епілепсією і судомами в анамнезі, так і без них. Таким чином, слід проявляти обережність при вирішенні питання про застосування хінолону пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

Фенітоїн.

При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв’язку з очікуваним збільшенням впливу фенітоїну.

Холестипол та холестирамін.

Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за одну годину до або через 4-6 годин після застосування холестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди.

Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, знизити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон.

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

Потужні інгібітори CYP2C9.

Слід бути обережним при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад, з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.

Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби.

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

Парацетамол.

Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при застосуванні метоклопраміду та домперидону і зменшуватися при застосуванні холестираміну. Антикоагулятний 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 мікросомальних 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.

Парацетамол слід з обережністю застосовувати одночасно з *флуклоксациліном*, оскільки такий одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком як наслідком піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Не застосовувати одночасно з алкоголем.

Вплив на лабораторні тести

Застосування парацетамолу може впливати на результати аналізу глюкози в крові, проведеного методом глюкозоксидази-пероксидази. Застосування парацетамолу може

впливати на аналізи сечової кислоти у крові, проведених фосфатно-вольфрановим методом. Швидкість всмоктування парацетамолу може зменшуватися холестираміном.

Хлорзоксазон.

Дія хлорзоксазону посилюється етанолом та іншими засобами, що мають пригнічувальний вплив на центральну нервову систему. Призначати з обережністю разом з фенітоїном, барбітуратами, рифампіцином, фенілбутазоном, трициклічними антидепресантами, тому що існує ризик інтоксикації. Одночасне застосування з діуретичними препаратами зменшує ефективність останніх, тому потрібно приймати препарати з інтервалом в декілька годин. Одночасне застосування хлорзоксазону з дисульфірамом призводить до зниження плазмового кліренсу хлорзоксазону на 85 %, в результаті чого відбувається подвоєння піка плазмової концентрації хлорзоксазону та подовження його періоду напіввиведення в середньому від 0,92 год до 5,1 год. При одночасному застосуванні хлорзоксазону й ізоніазиду у повільних ацетиляторів відмічається зменшення кліренсу хлорзоксазону на 56 %, що супроводжується посиленням седативного ефекту, головним болем та нудотою. Через 2 доби після припинення одночасного застосування хлорзоксазону й ізоніазиду відбувається зворотна реакція — збільшення кліренсу хлорзоксазону на 56 % у порівнянні з вихідним значенням. Аналогічні, але менш виражені ефекти фіксувалися також у швидких ацетиляторів, у яких фармакокінетичні параметри хлорзоксазону повертались до вихідних значень протягом 2 діб.

Особливості застосування.

Для диклофенаку.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози і продовжувати протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів.

Потрібно уникати одночасного застосування диклофенаку із системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-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 ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Коуніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда. Симптоми цього синдрому реакції можуть включати біль у грудях, що виникає внаслідок алергічної реакції на диклофенак.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям, диклофенак може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Вплив на травний тракт.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров’ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися в будь-який час у процесі лікування за наявності або відсутності попереджувальних симптомів чи серйозних явищ з боку шлунково-кишкового

тракту в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, може бути пов'язане з підвищеним ризиком неспроможності шлунково-кишкового анастомозу. При застосуванні диклофенаку після хірургічних втручань на ШКТ рекомендовано дотримувати обережності та проводити ретельне медичне спостереження.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, для пацієнтів із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ), обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози НПЗЗ, включаючи диклофенак.

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

Щоб знизити ризик такого токсичного впливу на ТТ, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин) або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Вплив на печінку.

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли диклофенак призначається пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися.

Під час тривалого лікування препаратом призначається регулярне спостереження за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів як застережний захід. 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 разі, якщо препарат застосовується пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

Вплив на нирки.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам з 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, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі диклофенаку, у дуже рідких випадках були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається в більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях 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 може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому лікуванні, може бути пов'язано з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних явищ (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

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

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

Вплив на гематологічні показники.

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

Диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Астма в анамнезі.

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо такими, що пов'язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗЗ, такі як загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим щодо таких пацієнтів рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, такими як висипання, свербіж або кропив'янка.

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

Для парацетамолу.

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

Пацієнтам, які приймають аналгетики кожен день при артритах легкої форми, необхідно проконсультуватися з лікарем.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) як наслідку піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Необхідно порадитись з лікарем стосовно можливості застосування препарату у пацієнтів з порушеннями функції нирок і печінки.

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

Не перевищувати зазначених доз.

Не приймати препарат з іншими засобами, що містять парацетамол.

Якщо симптоми не зникають, звернутися до лікаря.

Для хлорзоксазону.

Не слід призначати пацієнтам з порушенням функції печінки і слід припинити застосування, якщо з'явились ознаки гепатоксичності. Пацієнтам, у яких після застосування з'явились ознаки, такі як лихоманка, висипання, жовтяниця, темна сеча, втрата апетиту, нудота, блювання, необхідно звернутися до лікаря. Не слід призначати пацієнтам, хворим на порфірію.

Як і інші НПЗЗ, препарат може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу.

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 одночасно з іншими засобами, що містять парацетамол або диклофенак.

Під час застосування не слід вживати алкоголь.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить барвник хіноліновий жовтий (Е 104), що може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Застосування диклофенаку з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення застосування диклофенаку.

Після впливу диклофенаку протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності, слід розглянути допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода.

Протягом III триместру вагітності усі інгібітори синтезу простагландинів, включаючи диклофенак, можуть спричинити:

у *плода*:

- серцево-легеневу токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);

- порушення функції нирок (див. вище);

у матері та дитини наприкінці вагітності:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, що може виникати навіть при застосуванні в дуже низьких дозах;

- пригнічення скорочення матки з відповідною затримкою та подовженням пологів.

Фертильність у жінок.

Застосування диклофенаку може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Щодо жінок, які можуть мати труднощі із

зачаттям або які проходять дослідження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну препарату.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозу визначає лікар для кожного хворого індивідуально, залежно від віку пацієнта, характеру і перебігу захворювання, індивідуальної переносимості та лікувальної ефективності препарату. Лікарський засіб слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого часу, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта.

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

Таблетки не розжовувати, запивати достатньою кількістю води (0,5–1 склянка).

Інтервал між прийомами становить не менше 4 годин.

Тривалість курсу лікування становить не більше 5–7 днів і залежить від динаміки симптомів.

Максимальна добова доза препарату для дорослих та дітей віком від 14 років становить 3 таблетки.

Максимальний термін застосування без консультації лікаря – 3 дні.

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 14 років.

Передозування.

Диклофенак.

Симптоми.

Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, шум у вухах та судоми. Гостра ниркова недостатність та ураження печінки можливі у випадку тяжкої інтоксикації.

Лікування.

Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, полягає у проведенні підтримуючої і симптоматичної терапії. Це стосується таких проявів як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади, пригнічення дихання. Малоймовірно, що такі специфічні лікувальні заходи як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв'язуються з білками крові і піддаються інтенсивному метаболізму. Після прийому потенційно токсичних доз можна застосувати активоване вугілля, а після прийому потенційно небезпечних для життя доз проведення знезараження шлунка (наприклад викликання блювання, промивання шлунка).

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 шкіри, 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 розвинутися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалась також серцева аритмія і панкреатит. При тривалому застосуванні препарату у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутися 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.

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням, або можуть не відображати тяжкості передозування або ризику ураження органів.

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 отримують при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. За необхідності пацієнту внутрішньовенно вводити 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 НПЗЗ, оскільки активні речовини препарату значною мірою зв'язуються з білками плазми крові і піддаються інтенсивному метаболізму.

Хлорзоксазон.

Після передозування хлорзоксазону можуть бути шлунково-кишкові розлади, сонливість, запаморочення, головний біль, нездужання, млявість з подальшою вираженою втратою м'язового тонусу, гіпотонія, пригнічення дихання. Були зафіксовані поодинокі випадки коми після передозування хлорзоксазону, в одному із них після введення пацієнту внутрішньовенно флумазенілу. Іноді фіксувалися випадки гепатотоксичності з летальним результатом і один випадок кривошиї після передозування хлорзоксазону.

Лікування.

Термінові заходи підтримуючої і симптоматичної терапії. Випорожнення шлунка шляхом промивання, і застосування активованого вугілля. 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 НПЗЗ, оскільки активні речовини препарату значною мірою зв'язуються з білками плазми крові і піддаються інтенсивному метаболізму.

Побічні реакції.

З боку метаболізму та харчування: частота невідома – метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, біль в епігастрії, печія, анорексія, підвищення активності печінкових трансаміназ, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, гастрити; гастроінтестинальна кровотеча, кровотечі і перфорації, іноді летальні, особливо у хворих літнього віку; блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку), коліти (у тому числі геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор; стоматит, включаючи виразковий стоматит, глосит; порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечнику; панкреатит.

З боку нервової системи: порушення чутливості, головний біль, запаморочення, сонливість, втомлюваність, збудження, парестезії, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, порушення мозкового кровообігу, інсульт, зорові порушення, затуманення зору, загальне нездужання.

З боку психіки: галюцинації, дезорієнтація, депресія, порушення пам'яті, порушення сну, нічні кошмари, безсоння, дратівливість, занепокоєність, відчуття страху, психотичні розлади, сплутаність свідомості, психомоторне збудження.

З боку органів зору: зорові порушення, затуманення зору, диплопія, 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; невідомо – синдром Коуніса.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, анемія, включаючи апластичну анемію; гемолітична анемія (особливо для хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), агранулоцитоз, панцитопенія, сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, біль у серці).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм (особливо у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших НПЗЗ), бронхіальна астма (включаючи задишку), біль у грудях, пневмоніти.

З боку нирок та сечовивідної системи: зміна забарвлення сечі, гематурія, гострий нефрит, гостра ниркова недостатність, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми.

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, шкірні висипання, почервоніння, висипання на слизових оболонках, кропив'янка, бульозні висипи, екзема, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), ексфоліативний дерматит, алергічний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, в тому числі алергічна.

Загальні розлади: затримка рідини, загальна слабкість, втомлюваність, посилене потовиділення.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція.

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

Парацетамол може спричинити такі побічні реакції як синці і кровотечі.

Хлорзоксазон може спричинити такі побічні реакції: гіперстимуляція, петехії, екхімоз, гепатотоксичність, іноді летальна, рідко кривошия, сонливість, запаморочення, іноді подразнення шлунково-кишкового тракту, іноді шлунково-кишкові кровотечі, головний біль, рідко реакції гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі, синці, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, анафілактоїдні реакції. У деяких пацієнтів внаслідок прийому препарату виникали жовтяниця і пошкодження печінки.

Опис окремих побічних реакцій

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідку піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати внаслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 4 таблетки в стрипі; по 1 стрипу у конверті, по 50 конвертів у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дженом Біотек Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот номер D-121, 122, 123, ЕмАйДіСі Малегаон, Тал. Сіннар, Насік 422103, штат Махараштра, Індія.