

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ОРТОФЕН (ORTOPHEN)

### **Склад:**

*діюча речовина:* diclofenac;

1 таблетка містить диклофенаку натрію в перерахуванні на 100 % речовину 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; цукор; повідон; крохмаль картопляний; кислота стеаринова; покриття акрил-із жовтий 93038159 (яке містить: метакрилатний сополімер (тип С), тальк, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, хіноліновий жовтий (Е 104), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію гідрокарбонат, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий (Е 172), понсо 4R (Е 124)).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору. На розламі при розгляді під лупою видно ядро, оточене суцільним шаром.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ортофен містить диклофенак натрію і є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ) з вираженими знеболювальним, протизапальним та жарознижувальним ефектами. Основний механізм дії – інгібування біосинтезу простагландинів (простагландинсинтетази, циклооксигенази), які відіграють основну роль у виникненні запалення, болю та гарячки.

*In vitro* при концентраціях, еквівалентних концентраціям, які досягаються у людини, диклофенак не пригнічує біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині.

Таблетки Ортофен, завдяки швидкому всмоктуванню, є доречними при лікуванні гострих станів, що супроводжуються болем і запаленням, при яких є бажаним швидкий початок дії

препарату (протягом 30 хвилин). При посттравматичному болю і запаленні диклофенак швидко полегшує як спонтанний біль, так і біль при рухах, а також зменшує набряклість при запаленні і набряк у ділянці рани.

Крім того, діюча речовина може послаблювати біль і зменшувати кровотечу при первинній дисменореї. Диклофенак також зумовлює знеболювальну дію при інших станах, що супроводжуються помірно вираженим і сильним болем.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Диклофенак швидко і повністю абсорбується. Всмоктування розпочинається безпосередньо після застосування препарату, а кількість абсорбованої речовини відповідає кількості, що абсорбується при прийомі еквівалентної дози диклофенаку натрію. При застосуванні препарату під час їди не відбувається впливу на кількість абсорбованого диклофенаку, хоча початок і швидкість всмоктування можуть дещо уповільнюватися.

##### Біодоступність.

Близько половини застосованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження); площа під кривою концентрації (AUC) після прийому препарату всередину становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні еквівалентної парентеральної дози.

Фармакокінетичні характеристики препарату не змінюються при повторному застосуванні. Накопичення не відбувається за умови дотримання рекомендованого дозування.

##### Розподіл.

Диклофенак на 99,7 % зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Об'єм розподілу становить 0,12-0,17 л/кг.

Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається через 2-4 години після досягнення пікових значень у плазмі крові. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через 2 години після досягнення пікових рівнів у плазмі крові концентрація діючої речовини у синовіальній рідині є вищою, ніж у плазмі крові, і залишається такою ще протягом 12 годин.

##### Біотрансформація.

Біотрансформація диклофенаку частково відбувається шляхом глюкуронізації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового і багаторазового гідроксилування та метоксилування, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

##### Виведення.

Повний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення). Кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить

1-2 години. Період напіввиведення з плазми крові чотирьох метаболітів, включаючи два фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Фактично неактивний метаболіт має набагато довший період напіввиведення.

Приблизно 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югата інтактною молекулою та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У вигляді незміненої речовини виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів з жовчю та калом.

#### Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку.* Не спостерігалось суттєвих відмінностей всмоктування, метаболізму і виведення препарату залежно від віку пацієнта.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* У пацієнтів з порушеннями функції нирок кінетика разової дози препарату не вказує на існування будь-якої форми кумуляції незміненої діючої речовини при звичайній схемі застосування препарату.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв теоретичні рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі крові були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів. Проте в кінцевому результаті ці метаболіти виводяться з жовчю.

*Пацієнти із захворюваннями печінки.* У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити);
- больові синдроми з боку хребта;
- ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин;
- гострі напади подагри;
- посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних та ортопедичних втручань;
- гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит;
- як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, наприклад при фаринготонзиліті, отиті.

Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;
- Ортофен, як і інші нестероїдні протизапальні препарати, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми;
- гостра виразка шлунка або кишечника та/або дуоденальні виразки, шлунково-кишкові кровотечі або перфорація;
- хвороба шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація;
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі);
- запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт);
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність;
- застійна серцева недостатність функціонального класу II-IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація);
- 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;
- не застосовувати для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або при використанні апарату штучного кровообігу);
- III триместр вагітності.

### **Особливі заходи безпеки.**

#### *Загальні застереження.*

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

Слід уникати одночасного застосування препарату Ортофен та інших НПЗЗ системної дії, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), оскільки немає підтверджень щодо переваг синергічної дії, а також через виникнення додаткових побічних ефектів.

Необхідна обережність при застосуванні пацієнтами віком понад 65 років. Зокрема, рекомендовано призначати найнижчі ефективні дози фізично слабким пацієнтам літнього віку або якщо маса тіла пацієнта нижча за норму.

Для зменшення ризику виникнення гастроінтестинальної виразки, кровотечі або перфорації, що можуть виникати у будь-який період лікування НПЗЗ, незалежно від їх селективності щодо ЦОГ-2 і навіть при відсутності симптомів передвісників або факторів схильності в анамнезі, слід застосовувати найменші ефективні дози протягом найкоротшого періоду часу.

Пацієнтам з порушеннями з боку травного тракту, порушеннями функції печінки або з підозрою на виразку шлунка чи кишечника в анамнезі даний препарат слід застосовувати лише у випадку абсолютного показання і під ретельним медичним наглядом.

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

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко можуть розвиватися алергічні реакції (включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції), навіть без попереднього застосування диклофенаку. Реакції гіперчутливості також можуть 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.

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

Відповідно до загальноприйнятих підходів до лікування інфекційно-запальних захворювань, необхідно також застосовувати етіотропні засоби. Ізольоване підвищення температури тіла не є показанням для застосування препарату.

Таблетки Ортофен містять лактозу. Тому їх не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або тяжким дефіцитом лактази.

Лікарський засіб містить цукор, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

#### *Вплив на травний тракт.*

Для всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, характерні шлунково-кишкові кровотечі (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними та можуть статися у будь-який час у період лікування, на тлі попереджувальних симптомів або у разі їх відсутності, або у пацієнтів із серйозними шлунково-кишковими явищами в анамнезі. Загалом такі явища найбільш небезпечні для пацієнтів літнього віку. У випадках, коли у пацієнтів, які застосовують Ортофен, розвиваються ці ускладнення, препарат слід відмінити.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, ретельний медичний нагляд і

особлива обережність є необхідними при призначенні препарату Ортофен пацієнтам із симптомами, що вказують на порушення з боку шлунково-кишкового тракту або з вказівкою на виразку, кровотечу або перфорацію шлунка або кишечника в анамнезі.

Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації травного тракту підвищується при збільшенні дози НПЗЗ, включаючи диклофенак. А також у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо було ускладнення (кровотеча або перфорація), та у пацієнтів літнього віку (випадки можуть бути летальними).

Для зменшення ризику токсичного впливу на ТТ (травний тракт) лікування для таких пацієнтів слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, яким необхідне одночасне застосування препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту або інших препаратів, що підвищують ризик шкідливого впливу на ТТ, слід розглянути можливість призначення комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти з токсичним впливом на ТТ в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомити лікаря про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо про кровотечу з ТТ). З обережністю призначати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищувати ризик виникнення виразки чи кровотечі, такі як кортикостероїди системної дії, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні препарати (наприклад ацетилсаліцилова кислота) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні диклофенаку після операції на шлунково-кишковому тракті.

#### *Вплив на печінку.*

При призначенні Ортофену пацієнтам з порушенням функції печінки слід забезпечити постійний медичний нагляд, оскільки їх стан може погіршитися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть зростати рівні одного і більше ферментів печінки. Це спостерігалось дуже часто при застосуванні диклофенаку, але дуже рідко супроводжувалося появою клінічних симптомів. У більшості випадків спостерігалось зростання до граничних рівнів. Часто такі зростання були помірними, у той час як частота вираженого підвищення залишалася близько 1 %. Зростання рівнів печінкових ферментів супроводжувалося клінічними проявами ураження печінки у 0,5 % випадків. Зростання рівнів ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування препарату.

Слід зазначити, що препарат Ортофен рекомендований лише для короткого курсу лікування (не більше 2 тижнів). У випадку призначення диклофенаку на тривалий період застережним заходом є регулярне спостереження за функцією печінки та рівнями печінкових ферментів. Застосування даного препарату слід припинити, якщо спостерігається порушення або погіршення функції печінки, якщо клінічні ознаки або симптоми свідчать про розвиток захворювання печінки, або якщо виникають інші симптоми, (наприклад, еозинофілія, висип). Перебіг захворювань, таких як гепатити, може виникати без продромальних симптомів.

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

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

#### *Вплив на нирки.*

Тривале застосування високих доз НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до виникнення набряків і артеріальної гіпертензії.

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам з порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які одночасно застосовують діуретики або препарати, що можуть значно впливати на функцію нирок, а також пацієнтам з істотним зменшенням об'єму позаклітинної рідини, наприклад, перед/після хірургічних втручань. При призначенні у таких випадках Ортофену слід проводити моніторинг функції нирок. Після припинення терапії стан пацієнтів зазвичай нормалізується.

#### *Вплив на шкіру.*

Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ, включаючи Ортофен, повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (у деяких випадках - летальні), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик виникнення таких реакцій у пацієнтів існує на початку лікування, як правило упродовж 1-го місяця лікування. Лікарський засіб Ортофен слід відмінити при появі перших ознак висипу, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

#### *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.*

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 з застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Відзначався підвищений ризик виникнення тромботичних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні селективних інгібіторів ЦОГ-2. На даний час точно невідомо, чи такий ризик корелює безпосередньо з ЦОГ-1/ЦОГ-2-селективністю окремих НПЗЗ. Оскільки на цей час для порівняння немає даних щодо тривалого лікування диклофенаком у максимальних дозах, не можна виключити існування подібного підвищеного ризику. До того часу, поки не будуть отримані такі дані, слід ретельно оцінювати співвідношення ризик — користь перед призначенням диклофенаку пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, облітеруючими захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога короткий

період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику — користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу.

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

*Вплив на гематологічні показники.*

Лікарський засіб Ортофен рекомендований лише для короткочасного курсу лікування. У разі призначення даного препарату на триваліший період рекомендується (як і при застосуванні інших НПЗЗ) регулярно контролювати гемограму.

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

*Бронхіальна астма в анамнезі.*

У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, із сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (наприклад, назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо з проявами, подібними до симптомів алергічного риніту) при прийомі НПЗЗ частіше ніж у інших пацієнтів, виникають такі побічні ефекти як загострення бронхіальної астми (так звана непереносимість анальгетиків або анальгетична астма), набряк Квінке, кропив'янка. У зв'язку з цим щодо таких хворих рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Вищезазначене також стосується пацієнтів з алергічними проявами при застосуванні інших препаратів, наприклад, висип, свербіж, кропив'янка.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму при застосуванні пацієнтами з бронхіальною астмою або пацієнтами з бронхіальною астмою в анамнезі.

*Фертильність.*

Як і інші НПЗЗ, Ортофен може впливати на жіночу фертильність і тому не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід припинити застосування даного препарату жінкам, які не можуть завагітніти, а також жінкам, яким проводиться обстеження щодо безпліддя.

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

Нижченаведені види взаємодії спостерігалися при застосуванні препарату Ортофен та/або інших доз та форм диклофенаку.



*Літій.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищувати концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується проводити контроль рівня літію у сироватці крові.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищувати концентрацію дигоксину у плазмі крові. Рекомендовано проводити контроль рівня дигоксину у сироватці крові.

*Сечогінні та антигіпертензивні засоби.* Одночасне застосування НПЗЗ, зокрема диклофенаку, та сечогінних або антигіпертензивних препаратів (наприклад, бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ) може призводити до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Тому комбінацію цих препаратів слід застосовувати з обережністю, а пацієнтам, особливо літнього віку, слід періодично контролювати артеріальний тиск. Пацієнти повинні отримувати належні дози рідини, а також слід проводити контроль функції нирок після початку комбінованої терапії, а в подальшому – регулярно, особливо при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ у зв'язку з підвищеним ризиком нефротоксичності.

*Препарати, що спричиняють гіперкаліємію.* Одночасне лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може спричинити підвищення рівня калію у сироватці крові, тому рівень калію слід перевіряти частіше.

*Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 і кортикостероїди.* Одночасне застосування диклофенаку з іншими НПЗЗ системної дії або кортикостероїдів може збільшувати частоту виникнення побічних реакцій з боку ТТ, також може підвищувати ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування з диклофенаком може підвищувати ризик виникнення кровотечі. Є окремі повідомлення про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти. Тому для впевненості, що ніякі зміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований постійний контроль стану таких пацієнтів. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Одночасне призначення НПЗЗ системної дії, включаючи диклофенак, та СІЗЗС підвищує ризик виникнення кровотечі шлунково-кишкового тракту.

*Антидіабетичні препарати.* Диклофенак можна призначати одночасно з пероральними антидіабетичними препаратами без впливу на їх клінічний ефект. Проте були окремі повідомлення про гіперглікемію та гіпоглікемію, що потребує коригування дози антидіабетичних препаратів. З цієї причини як застережний захід рекомендовано контроль рівня глюкози у крові протягом комбінованої терапії.

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ, включаючи диклофенак, не менше ніж за 24 години перед або після лікування метотрексатом, оскільки в таких випадках концентрації метотрексату у крові можуть зростати і посилювати його токсичність.

*Циклоспорин.* Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може підвищувати нефротоксичність циклоспоринолу

внаслідок впливу на синтез простагландинів у нирках. Тому диклофенак слід застосовувати у дозах, нижчих, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

*Антибактеріальні хінолони.* Були окремі повідомлення про судоми, пов'язані з одночасним застосуванням хінолонів 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.

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

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

*Такролімус.* При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності.

*Холестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування холестиполу/холестираміну.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, зменшити швидкість клубочкової фільтрації (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.

### **Особливості застосування.**

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дослідження застосування диклофенаку вагітним жінкам не проводили.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування Ортофену може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Порушення функції нирок може виникнути незабаром після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Починаючи з 20 тижня вагітності, може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону після прийому Ортофену протягом кількох днів. Лікування Ортофеном слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

Ортофен можна застосовувати протягом I-II триместрів вагітності, тільки якщо потенційна користь від прийому препарату для матері перевищує можливий ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою. Як і застосування інших НПЗЗ, застосування Ортофену протягом III триместру вагітності протипоказане, оскільки існує можливість пригнічення пологової діяльності та передчасного

закриття артеріальної протоки у плода.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода.

Якщо Ортофен застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати:

на плід:

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

на матір наприкінці вагітності і новонародженого:

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

Отже, Ортофен протипоказаний під час III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

#### Годування груддю

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у невеликих дозах проникає у грудне молоко, тому Ортофен не слід призначати у період годування груддю, щоб уникнути розвитку побічних ефектів у дитини.

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

Зазвичай при прийомі препарату у рекомендованій дозі і при короткочасному курсі лікування впливу на швидкість реакції не спостерігається. Проте пацієнтам, у яких при застосуванні лікарського засобу Ортофен виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, млявість, втомлюваність або інші порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС), не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи водою, бажано перед прийомом їжі.

Для дорослих рекомендована початкова доза препарату становить 100–150 мг на добу. У разі

помірної вираженості симптомів, а також при тривалій терапії, як правило достатнім є застосування дози препарату 75–100 мг на добу. Добову дозу слід розподілити на 2–3 прийоми.

При *первинній дисменореї* добову дозу Ортофену слід підбирати індивідуально. Добова доза зазвичай становить 50–100 мг. У разі необхідності протягом наступних кількох менструальних циклів дозу можна підвищувати до максимальної – 200 мг на добу. Застосування таблеток Ортофен слід розпочинати при появі перших больових симптомів та продовжувати протягом кількох днів залежно від реакції та симптоматики.

Рекомендована максимальна добова доза препарату Ортофен становить 150 мг.

*Пацієнти літнього віку.*

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

*Діти (віком 1–14 років)*

Таблетки у дозі 25 мг можна застосовувати дітям у віці від 1 року за призначенням лікаря у добовій дозі 0,5–2 мг/кг маси тіла залежно від тяжкості симптомів; цю дозу розподіляти на 2–3 прийоми. При лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту добова доза може бути підвищена до 3 мг/кг на добу за кілька прийомів.

Наприклад, для дитини з масою тіла 30 кг добова доза може становити від 15 до 60 мг. Виходячи з цього діапазону, дитині можна призначити 2 таблетки – по 1 таблетці по 25 мг 2 рази на добу.

При неможливості досягнути призначену дозу дітям застосовувати інші лікарські форми диклофенаку з відповідним дозуванням.

*Для дітей віком від 14 років* добова доза препарату становить від 75 до 150 мг, яку слід розподілити на 2–3 прийоми. Не слід перевищувати максимальну добову дозу у 150 мг.

*Діти.*

Таблетки у дозі 25 мг можна застосовувати дітям віком від 1 року з ювенільним хронічним артритом за умови можливості досягнути призначених за масою тіла доз.

### ***Передозування.***

*Симптоми.*

Типової клінічної картини при передозуванні диклофенаку немає. При передозуванні можуть виникати такі симптоми: головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії,

гастроінтенстинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дзвін у вухах або судоми, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість. У випадку тяжкого отруєння можливий розвиток гострої ниркової недостатності та ураження печінки.

#### *Лікування.*

Лікування гострого отруєння нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), включаючи диклофенак, зазвичай полягає у проведенні підтримуючих заходів і симптоматичного лікування таких ускладнень як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, пригнічення дихання.

Проведення спеціальних заходів, таких як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія не сприяють прискореному виведенню НПЗЗ, включаючи диклофенак з організму, внаслідок високого ступеня зв'язування активних речовин цих препаратів з білками крові та екстенсивного метаболізму.

У разі потенційно токсичного передозування необхідне застосування активованого вугілля.

У разі потенційно небезпечного для життя передозування - здійснити евакуацію вмісту шлунка (викликати блювання, промити шлунок).

#### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти класифікуються за частотою виникнення: дуже часто ( $>1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$   $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); дуже рідко ( $<1/10000$ ), включаючи поодинокі випадки.

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося при короткому або тривалому курсі застосування лікарського засобу Ортофен та/або інших лікарських форм диклофенаку:

- з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко - тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз;
- з боку імунної системи: рідко - гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (зокрема артеріальна гіпотензія і шок); дуже рідко - ангіоневротичний набряк (зокрема набряк обличчя);
- психічні розлади: дуже рідко - дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психотичні розлади;
- з боку центральної нервової системи: часто - головний біль, запаморочення; рідко - сонливість, втомлюваність; дуже рідко - парестезії, погіршення пам'яті, відчуття тривожності, судоми, тремор, асептичний менінгіт, спотворення смакових відчуттів, інсульт; частота невідома - сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання;
- з боку органів зору: дуже рідко - порушення зору, нечіткість зору, диплопія; частота невідома - неврит зорового нерва;
- з боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто - вертиго; дуже рідко - дзвін у вухах, погіршення слуху;

- з боку *серцево-судинної системи*: дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт; частота невідома – синдром Коуніса;
- з боку *дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*: рідко – астма (включаючи задишку); дуже рідко – пневмоніт;
- з боку *шлунково-кишкового тракту*: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, втрата апетиту; рідко – гастрит, гастроінтестинальна кровотеча (блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена), виразки шлунка і кишечника з/або без кровотечі або перфорації (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт і загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит; частота невідома – ішемічний коліт;
- з боку *гепатобіліарної системи*: часто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; дуже рідко – фульмінантний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність;
- з боку *шкіри та підшкірної клітковини*: часто – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – бульозний висип (висипання у вигляді пухирів), екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), ексфолюативний дерматит, випадання волосся, фотосенсибілізація, пурпура, у т. ч. алергічна, свербіж;
- з боку *нирок та сечовидільної системи*: дуже рідко – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки; часто – затримка рідини, набряки, артеріальна гіпертензія;
- *загальні порушення*: рідко – набряки;
- *порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз*: дуже рідко – імпотенція.

Диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні збільшує ризик виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ «ВІТАМІНИ».

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

Україна, 20300, Черкаська область, м. Умань, вул. Успенська, 31.

**Заявник.**

АТ «ВІТАМІНИ».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 20300, Черкаська область, м. Умань, вул. Успенська, 31.