

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛАМІДЕЗ®

(FLAMIDASE®)

Склад:

діючі речовини: парацетамол, диклофенак калію, серратіопептидаза;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: парацетамолу 500 мг, диклофенаку калію 50 мг, серратіопептидази 15 мг, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД на 1 таблетку;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; повідон (К-30); лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь (PEG 6000); гіпромелоза; тальк; тартразин (Е 102); полісорбати (80); опадрай білий 58901 (гіпромелоза; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; пропіленгліколь, натрію лаурилсульфат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовтого кольору овальні двоопуклі, з рискою з одного боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В55.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Парацетамол діє як знеболювальний та жарознижувальний засіб. Аналгетична та жарознижувальна дія парацетамолу пов'язана із впливом препарату на центр терморегуляції у гіпоталамусі та здатністю інгібувати синтез простагландинів.

Диклофенак калію виявляє протизапальну, аналгезуючу, жарознижувальну,

протиревматичну, антиагрегаційну дію. Інгібує циклооксигеназу, у результаті чого блокуються реакції арахідонового каскаду і порушується синтез простагландинів ПГЕ2, ПГЕ2а, тромбоксану А2, простацикліну, лейкотрієнів та викид лізосомальних ферментів; пригнічує агрегацію тромбоцитів; *in vitro* - зумовлює уповільнення біосинтезу протеоглікану у хрящах, у концентраціях, що відповідають тим, які спостерігаються у людини.

Серратіопептидаза є протеолітичним ферментом, який виділено з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*. Вона виявляє фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову активність. Крім зменшення запального процесу серратіопептидаза послаблює біль внаслідок блокування вивільнення больових амінів із запалених тканин.

Серратіопептидаза зв'язується у співвідношенні 1 : 1 з альфа-макроглобуліном крові, який маскує її антигенність, але зберігає її ферментну активність. Вона повільно переходить в ексудат у місці запалення, і поступово її рівні у крові знижуються. За допомогою гідролізу брадикініну, гістаміну та серотоніну серратіопептидаза безпосередньо зменшує дилатацію капілярів і контролює їх проникність. Серратіопептидаза блокує інгібітори плазміну, сприяючи таким чином фібринолітичній активності плазміну. Отже, Фламідез® можна застосовувати при всіх патологічних станах, що супроводжуються набряком.

Фармакокінетика.

Парацетамол після прийому внутрішньо швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 10–60 хв. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Метаболізується у печінці переважно у фармакологічно активні метаболіти – глюкуронід (60–80 %) і сульфат парацетамолу (20–30 %). Менше 4 % метаболізується шляхом окиснення з утворенням цистеїну і меркаптопурової кислоти (з участю цитохрому Р450). Період напіввиведення становить приблизно 2–2,5 години. Виводиться із сечею, в основному, у вигляді метаболітів. У незміненому вигляді виводиться близько 5 %. Метаболізм парацетамолу при печінковій недостатності не змінюється.

Диклофенак калію після прийому внутрішньо швидко всмоктується, їжа може уповільнювати швидкість всмоктування, не впливаючи на його повноту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години. Біодоступність – 50 %; інтенсивно піддається пресистемній елімінації. Зв'язок з білками плазми крові – більше 99%. Добре проникає у тканини і синовіальну рідину, де його концентрація зростає повільніше, через 4 години досягає більш високих значень, ніж у плазмі крові. Приблизно 35 % виводиться у вигляді метаболітів із калом; близько 65 % метаболізується у печінці і виводиться нирками у вигляді неактивних похідних (у незміненому вигляді виводиться менше 1 %). Період напіввиведення – близько 2 годин; синовіальної рідини – 3–6 годин; при дотриманні рекомендованого інтервалу між прийомами диклофенак калію не кумулюється.

Серратіопептидаза проникає крізь стінку шлунка у незміненому вигляді та абсорбується у кишечнику. У незначній кількості визначається у сечі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострий біль (міозит, міалгія, головний, зубний, корінцевий синдром), при ревматичному ураженні м'яких тканин, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі, фаринготонзиліті, отиті.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Ангіоневротичний набряк.

Протипоказано пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) виникають напади бронхіальної астми («аспіринова астма»), кропив'янка або гострий риніт.

Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів зі стенокардією, перенесеним інфарктом міокарда.

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

Захворювання периферичних артерій.

Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.

Кровотеча або перфорація у шлунково-кишковому тракті в анамнезі, пов'язана 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 (хвороба Крона або виразковий коліт).

Тяжка печінкова недостатність.

Тяжка ниркова недостатність.

Захворювання крові.

Лейкопенія.

Виражена анемія.

Вроджена гіпербілірубінемія.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Диклофенак.

Алкоголь: не можна одночасно застосовувати препарат Фламідез® з алкоголем.

Літій: препарат може підвищити концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівню літію у сироватці.

Фенітоїн: при одночасному застосуванні з диклофенаком рекомендується здійснювати моніторинг концентрації у плазмі крові фенітоїну, у зв'язку з можливим збільшенням впливу фенітоїну.

Серцеві глікозиди: одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, знизити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Дигоксин: препарат може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівню дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби: як і інші НПЗЗ, супутнє застосування препарату Фламідез® з діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) можуть призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнтам, особливо особам літнього віку, слід перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ унаслідок збільшення ризику нефротоксичності. Супутнє лікування з препаратами калію може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, що вимагає перебування хворих під постійним контролем.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди: супутнє застосування препарату Фламідез® та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Слід уникати одночасного застосування препарату з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби: регулярне одночасне та довготривале застосування препарату з антикоагулянтами, особливо з варфарином і іншими кумаринами та антитромбоцитарними лікарськими засобами може привести до підвищення ризику кровотеч. Періодичне застосування не має значного ефекту. Серратіопептидаза при одночасному застосуванні підсилює дію антикоагулянтів, тому у випадку такого поєднання лікарських засобів рекомендується пильний і регулярний нагляд за пацієнтом.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС підвищує ризик кровотечі у травному тракті.

Потужні інгібітори СYP2C9: обережність рекомендується при сумісному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами СYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Антидіабетичні препарати: препарат можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх ефективність, однак відомі окремі випадки як із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, коли потребувалися зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування Фламідезом®. Потрібен моніторинг рівнів глюкози у крові як застережний захід під час супутньої терапії.

Колестипол та холестирамін. Одночасне застосування препарату Фламідез® та колестиполу або холестираміну зменшує всмоктування диклофенаку приблизно на 30 % та 60 % відповідно. Препарати слід приймати з інтервалом у кілька годин.

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

Метотрексат: При введенні НПЗЗ менш ніж за 24 години до або менш ніж через 24 години після лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки можуть зростати концентрації метотрексату в крові і може збільшуватися токсичність цієї речовини.

Препарати, що спричиняють гіперкаліємію: супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, тому контроль стану пацієнтів слід проводити більш часто.

Циклоспорин та такролімус: НПЗЗ можуть збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на синтез простагландинів нирок. У зв'язку з цим його слід застосовувати у нижчих дозах, ніж у хворих, які циклоспорин не отримують. Такий ризик виникає і при лікуванні такролімусом.

Антибіотики хінолінового ряду: існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ.

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

Парацетамол.

Антисудомні 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.

Барбітурати: зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу.

Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Препарати, які стимулюють ферменти, наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, барбітурати, звіробій (*Hypericum perforatum*) 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.

Ізоніазид: одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому.

Метоклопрамід та домперидон: можуть збільшувати швидкість всмоктування парацетамолу.

Діуретики: парацетамол знижує ефективність діуретиків.

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

Слід бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном, оскільки такий одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом із високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Не перевищувати зазначених доз.

Лікарський засіб містить парацетамол, тому не слід приймати 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 необхідності пересадження печінки або мати летальний наслідок.

Зафіксовано 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.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, а також у пацієнтів, у яких було недостатнє харчування чи інші причини дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм) і які приймали парацетамол у

терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацію парацетамолу і флуклоксациліну. Якщо є підозра на метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком унаслідок 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 метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком у пацієнтів із множинними факторами ризику.

Слід уникати одночасного застосування препарату Фламідез® із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через можливість розвитку додаткових побічних ефектів.

НПЗЗ збільшують ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними, у зв'язку з чим препарат не рекомендується для лікування післяопераційного болю та під час операції аортокоронарного шунтування.

Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, пов'язане із деяким збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

Слід ретельно оцінювати співвідношення ризик-користь перед призначенням Фламідезу® пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, облітеруючими захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад, гіпертензія, гіперглікемія, цукровий діабет, паління).

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано. Якщо необхідно, 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, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління).

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.

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

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку зростають із збільшеннями дози та тривалості лікування, його необхідно застосувати протягом якомога коротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Слід дотримуватися обережності, застосовуючи препарат пацієнтам із печінковою порфірією.

З обережністю слід призначати при захворюваннях печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту в анамнезі, диспептичних проявах, після хірургічних втручань, пацієнтам літнього віку, при бронхіальній астмі, застійній серцевій недостатності. При наявності алергічних реакцій в анамнезі призначати лише у невідкладних випадках.

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров'ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування, як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Пацієнти із системним червоним вовчаком і змішаними захворюваннями сполучної тканини мають підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ виникали серйозні реакції з боку шкіри, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик виникнення таких реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків ці реакції з'являються протягом першого місяця лікування. Застосування препарату слід припинити при першій появі висипу на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, навіть після першого прийому, можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні.

Як і інші НПЗЗ, Фламідез® може маскувати симптоми інфекції. Якщо симптоми основного захворювання не зникають, слід звернутися до лікаря.

При тривалому застосуванні слід контролювати показники периферичної крові і функціонального стану печінки.

Загальні застереження

Слід уникати застосування препарату з системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-якої синергічної користі і можливості розвитку додаткових побічних ефектів.

Через ризик виникнення тромботичних кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень; гастроінтестинальної виразки, кровотечі або перфорації слід застосовувати найменші ефективні дози препарату протягом найкоротшого часу.

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

Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку та для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

Препарат містить лактозу, якщо встановлено непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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.

Бронхіальна астма в анамнезі

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

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, набряк слизової оболонки носа (тобто назальні поліпи), хронічні обструктивні захворювання легень або хронічні інфекції дихальних шляхів (особливо пов'язаних з алергічними симптомами, подібними до ринітів) частіше за інших виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (які також пов'язані з переносимістю аналгетиків/ аналгетичної астми), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих на алергію на інші речовини, наприклад, зі шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, при призначенні препарату пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або з анамнезом, що передбачає наявність виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації, обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі у ШКТ збільшується з підвищенням дози і у хворих з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у людей літнього віку.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на ШКТ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у людей літнього віку, лікування розпочинають та підтримують найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які підвищують ризик небажаної дії на ШКТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонного насоса).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ШКТ).

Обережність також потрібна при лікуванні хворих, які отримують супутні ліки, що підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти, антитромботичні засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, пов'язане з підвищеним ризиком виникнення неспроможності шлунково-кишкового анастомозу. Рекомендується пильний нагляд та обережність при застосуванні диклофенаку після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті.

Вплив на печінку

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Фламідез® призначають пацієнтам з

ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування препаратом призначається регулярний нагляд за функціями печінки у якості застережних заходів. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, 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.

У хворих з алкогольним ураженням печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу.

Вплив на нирки

Вплив НПЗЗ на нирки зумовлює затримку рідини і набряки та/або артеріальну гіпертензію. Тому диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями з боку серця або іншими станами, при яких є схильність до затримки рідини. З обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують діуретики чи інгібітори АПФ або мають підвищений ризик розвитку гіповолемії. Оскільки при лікуванні НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок (у т. ч. із функціональною нирковою недостатністю на тлі гіповолемії, нефротичним синдромом, вовчаковою нефропатією та декомпенсованим цирозом печінки), артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг показників крові.

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

Як і інші НПЗЗ, препарат може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не застосовують.

Застосування лікарського засобу Фламідез® з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення лікування.

Під час III триместру усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють:

ризиками для плода:

- серцево-легенева токсичність (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок (див. вище);

ризиками для жінки наприкінці вагітності та для новонародженого:

- подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при застосуванні дуже низьких доз;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, Фламідез® протипоказаний протягом вагітності.

Фертильність у жінок.

Застосування препарату може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Якщо жінка має труднощі із зачаттям або проходить обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну препарату.

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

Препарат Фламідез® може уповільнювати психомоторні реакції, тому слід утриматися від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами під час застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Якщо встановлено непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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

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

Препарат приймають внутрішньо, після їди, запиваючи невеликою кількістю рідини (200 мл).

Дорослим: 1 таблетка 2-3 рази на добу, залежно від тяжкості перебігу хвороби.

Дітям віком від 14 років: 1 таблетка 1-2 рази на добу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від динаміки симптомів, і становить не більше 5-7 днів.

Максимальний термін застосування без консультації лікаря – 3 дні.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 14 років.

Передозування.

Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів з факторами ризику (тривале лікування карбамазепіном, фенобарбітоном, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоем або іншими лікарськими засобами, що індукують ферменти печінки; регулярне зловживання алкоголем, глутатіонова кахексія (розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голодування, кахексія) застосування 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.

Передозування парацетамолу при однократному застосуванні може викликати оборотний або необоротний некроз клітин печінки, що може призводити до порушення метаболізму глюкози та метаболічного ацидозу, гепатоцелюлярної недостатності, енцефалопатії, крововиливів, гіпоглікемії, коми та мати летальний наслідок. Вважається, що підвищена кількість метаболіту парацетамолу (який зазвичай нейтралізується дією глутатіону при застосуванні звичайних доз парацетамолу) необоротно зв'язується з тканинами печінки.

Гостра ниркова недостатність з гострим некрозом каналців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинутиися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Разом з тим спостерігається підвищення рівнів печінкових трансаміназ (AST, ALT), лактатдегідрогенази та білірубіну, а також рівня протромбіну, що відбувається через 12–48 годин після прийому.

У разі передозування також можуть спостерігатися: артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання, судоми, шлунково-кишкові кровотечі, дзвін у вухах, серцева аритмія та панкреатит.

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

У випадку передозування диклофенаком можуть виникати артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання, судоми, ниркова недостатність, діарея, шлунково-кишкові кровотечі, запаморочення, дзвін у вухах.

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 чи ризику

ураження органів. Слід розглянути лікування активованим вугіллям, якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є не достовірними). Лікування N-ацетилцистеїном може бути застосовано протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після прийому. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. При необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити N-ацетилцистеїн, згідно зі встановленим переліком доз. При відсутності блювання можна застосовувати метіонін перорально як відповідну альтернативу у віддалених районах поза лікарнею.

Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, гастроінтестинальні порушення та пригнічення дихання.

Форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення нестероїдних протизапальних засобів унаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивним метаболізмом.

Побічні реакції.

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

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірний свербіж, висип на шкірі і слизових оболонках, анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та анафілактичний шок), ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні розлади: дезорієнтація, депресія, порушення сну, інсомнія, нічні кошмари, дратівливість, занепокоєння, відчуття страху, психічні розлади, сплутаність свідомості, психомоторне збудження, галюцинації.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, порушення мозкового кровообігу, порушення чутливості.

З боку органів зору: розлади зору, затуманення зору, диплопія, неврит зорового нерва.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: вертиго; дзвін у вухах, порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: підсилення серцебиття, тахікардія, біль у ділянці серця, задишка, серцева недостатність, інфаркт міокарда, синдром Коуніса.

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

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма (включаючи задишку), бронхоспазм (особливо у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти), біль у грудях, пневмоніт, виділення мокротиння з домішками крові, гостра еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль в епігастрії, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без неї, перфорації), коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, розлади з боку стравоходу, діафрагмоподібні стриктури кишечника, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: збільшення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; миттєвий гепатит, гепатонекроз (при прийомі високих доз), печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання (зазвичай генералізовані висипання, еритематозні, висип на слизових оболонках), кропив'янка, відчуття свербіжжю, бульозні висипання, ексфолюативний дерматит, екзема, еритема, ексудативна мультиформна еритема, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія (до гіпоглікемічної коми).

З боку репродуктивної системи: імпотенція.

Порушення метаболізму та харчування: метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком (частота невідома).

Загальні розлади: затримка рідини, набряк, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, посилене потовиділення, синці, кровотечі.

Опис окремих побічних реакцій

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком. Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком унаслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів із факторами ризику, які приймали парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати через низький рівень глутатіону у цих пацієнтів.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, або 3, або 10 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед /

Evertogen Life Sciences Limited.

Сага Лайфсаєнсиз Лімітед /

Saga Lifesciences Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія /

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.

Ділянка №198/2 та 198/3, Чачраваді Васна, Та Саннанд Дістрікт, Ахмедабад, Гуджарат, 382210, Індія / Survey No. 198/2 & 198/3, Chachrawadi Vasna, Ta Sannand District, Ahmedabad, Gujarat, 382210, India.