

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОФЕНАК ЄВРО (DICLOFENAC EURO)

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію;

1 таблетка містить диклофенаку натрію 50 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, метакрилатного сополімеру дисперсія, натрію гідроксид, діетилфталат, полісорбат 80 (Твін 80), титану діоксид (Е 171), барвник Жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: оранжеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак натрію – активна речовина препарату, є нестероїдною сполукою з вираженими жарознижувальними, аналгетичними та протизапальними властивостями. Диклофенак натрію як неселективний інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 порушує метаболізм арахідонової кислоти і гальмує біосинтез простагландинів шляхом пригнічення активності ферменту простагландинсинтетази і таким чином значно зменшує прояв симптомів запалення і підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразнень і дії біологічно активних речовин, що утворюються у місці запалення.

При ревматичних захворюваннях протизапальна та аналгетична дія Диклофенаку Євро зменшує вираженість болю (як у спокої, так і при русі), вранішньої скутості, припухлості

суглобів і тим самим поліпшує функціональний стан пацієнта.

При травмах та у посттравматичний період диклофенак зменшує біль та запальний набряк.

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

Фармакокінетика.

Диклофенак швидко і повністю абсорбується із кишковорозчинних таблеток. Після одноразового внутрішнього прийому Диклофенаку Євро у дозі 50 мг максимальна концентрація (C_{max}) досягається приблизно через 2–3 години та становить 1,5 мкг/мл. Концентрація речовини у плазмі крові лінійно пропорційна до дози. Не спостерігалось ніяких змін у фармакокінетиці диклофенаку при багаторазовому застосуванні; препарат не акумулюється, якщо хворий дотримується рекомендованого інтервалу між прийомами.

Біодоступність диклофенаку становить 50 %. Зв'язування з білками крові становить 95–98 % (переважно з альбуміном). Диклофенак Євро проникає до синовіальної рідини, де максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин (концентрація активної субстанції у синовіальній рідині через 4–6 годин після застосування препарату є вищою, ніж у плазмі крові і лишається вищою протягом наступних 12 годин).

50 % активної субстанції метаболізується шляхом «першого проходження» через печінку. Площа під кривою «концентрація — час» (AUC) після перорального прийому становить приблизно половину від площі у випадку парентерального введення такої ж дози. Метаболізм диклофенаку відбувається переважно за рахунок разового гідроксилювання та кон'югації з глюкуроною кислотою. Система P450 CYP2C9 ферменту також бере участь у метаболізмі препарату. Фармакологічна активність метаболітів є нижчою, ніж у диклофенаку.

Системний кліренс диклофенаку становить 260 мл/хв. Період напіввиведення з плазми крові становить 1–2 години. 60 % отриманої дози виводиться у формі метаболітів нирками із сечею, у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати; менш ніж 1 % виводиться у незміненому вигляді; решта дози виводиться у формі метаболітів із жовчю.

У хворих із вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) збільшується питома вага виведення метаболітів з жовчю, розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. В осіб літнього віку та у пацієнтів з хронічними гепатитом і компенсованим цирозом печінки суттєвих змін фармакокінетики диклофенаку не спостерігалось.

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;
- біль та/або запалення, що супроводжують запальні гінекологічні захворювання, наприклад первинна дисменорея або аднексит;
- як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, наприклад при фарингиті, тонзиліті, отиті.

Відповідно до загальноприйнятих підходів до лікування інфекційно-запальних захворювань необхідно також застосовувати етіотропні засоби. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів лікарського засобу;
- гостра виразка шлунка і/або дуоденальні виразки, шлунково-кишкові кровотечі або перфорація;
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП);
- активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі);
- запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт);
- останній триместр вагітності;
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73 м²);
- застійна серцева недостатність (II–IV функціональний клас згідно з критеріями Нью-Йоркської кардіологічної асоціації NYHA);
- 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;
- лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);

- як і інші НПЗП, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижченаведені види взаємодій спостерігалися при застосуванні лікарського засобу Диклофенак Євро та/або диклофенаку в інших лікарських формах і дозах.

Літій. При одночасному застосуванні диклофенак може підвищувати концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендовано проводити контроль рівня літію в сироватці крові.

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

Сечогінні та антигіпертензивні засоби. Одночасне застосування НПЗП, зокрема диклофенаку, і сечогінних або антигіпертензивних препаратів [наприклад, бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)] може знижувати антигіпертензивний ефект шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Тому комбінацію цих препаратів слід застосовувати з обережністю, а особливо – пацієнтам літнього віку: слід ретельно контролювати рівень артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належні дози рідини, крім того слід контролювати функції нирок після початку комбінованої терапії, а надалі – регулярно, особливо при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку з підвищеним ризиком нефротоксичності.

Препарати, що спричиняють гіперкаліємію. Одночасне лікування із застосуванням калійзберігаючих діуретиків, циклоспорину, такролімусу або триметоприму може спричинити підвищення рівня калію в сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

Антикоагулянти і антитромботичні засоби призначати з обережністю, оскільки при одночасному застосуванні з диклофенаком підвищується ризик виникнення кровотечі. Хоча клінічні дослідження не вказують на те, що диклофенак впливає на дію антикоагулянтів, 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 ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Інші НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди. Одночасне застосування диклофенаку з іншими НПЗП системної дії або кортикостероїдами може збільшувати частоту виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (шлунково-кишкова кровотеча або виразка). Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС). Одночасне призначення НПЗП системної дії, включаючи диклофенак, та CІЗЗС підвищує ризик виникнення кровотечі у шлунково-кишковому тракті.

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна призначати одночасно з пероральними антидіабетичними препаратами без впливу на їх клінічний ефект. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що обумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

Також є окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Диклофенак Євро може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. З обережністю застосовувати НПЗП не менше ніж за 24 години перед або після лікування метотрексатом, оскільки концентрації метотрексату у крові можуть зростати і посилювати токсичність. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗП, включаючи диклофенак, був у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

Циклоспорин. Диклофенак Євро, як і інші НПЗП, може підвищувати нефротоксичність циклоспорину внаслідок впливу на ниркові простагландини, тому диклофенак слід застосовувати у дозах нижчих, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

Такролімус. При застосуванні НПЗП з такролімусом підвищується ризик нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗП та інгібітору кальциневрину.

Антибіотики хінолонового ряду. Були окремі повідомлення про судоми, виникнення яких могло бути пов'язаним з одночасним застосуванням хінолонів і НПЗП. Судоми можуть виникати 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 НПЗП.

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

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 НПЗП може посилити серцеву недостатність, зменшити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

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

Потужні інгібітори CYP2C9. З обережністю одночасно призначати диклофенак та інгібітори CYP2C9 (такі як сульфінпіразон і вориконазол), оскільки можливе значне збільшення піка концентрації у плазмі крові та дії диклофенаку у зв'язку з інгібуванням метаболізму диклофенаку.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зниження концентрації у плазмі крові та ефективності диклофенаку.

Особливості застосування.

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

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Диклофенак Євро й інших НПЗП системної дії, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

Плацебоконтрольовані дослідження виявили підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Безпосередня кореляція цього ризику із селективністю окремих НПЗП до ЦОГ-1/ЦОГ-2 наразі не встановлена. Через відсутність зіставних даних клінічних досліджень щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку подібний підвищений ризик не може бути виключений. Перед призначенням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі для пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Потрібно застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого терміну лікування.

Впливи НПЗП на нирки включають затримку рідини із набряками та/або артеріальною гіпертензією. Через це диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням серцевої функції та іншими станами, що сприяють затримці рідини. Також потрібна обережність, якщо пацієнт супутньо приймає діуретики чи інгібітори АПФ або схильний до розвитку гіповолемії.

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку (понад 65 років). Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку та пацієнтам з низькою масою тіла.

У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які проходять лікування препаратом Диклофенак Євро, його застосування слід припинити.

При застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗП, рідко можуть розвиватися алергічні реакції (включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції), навіть без попереднього впливу диклофенаку.

Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Як і інші НПЗП, Диклофенак Євро завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Кишковорозчинні таблетки Диклофенак Євро містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тяжким дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати Диклофенак Євро.

Вплив на травний тракт (ТТ).

При застосуванні всіх НПЗП, ЦОГ-2-селективних чи ні, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і виникати у будь-який час у процесі лікування при наявності або відсутності попереджувальних симптомів або 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.

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

Як і при застосуванні інших НПЗП, ретельний медичний нагляд і особлива обережність необхідні при призначенні лікарського засобу Диклофенак Євро пацієнтам із симптомами, що вказують на порушення з боку травного тракту, або з наявністю виразки, кровотечі або перфорації шлунка чи кишечника в анамнезі. Ризик виникнення кровотечі шлунково-кишкового тракту підвищується при збільшенні дози НПЗП, а також у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо було ускладнення (кровотеча або перфорація), та у пацієнтів літнього віку. Для зменшення ризику токсичного впливу на ТТ у таких пацієнтів лікування слід розпочинати та підтримувати у найнижчих ефективних дозах. Для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, яким необхідне одночасне застосування препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту (АСК/аспірин), або інших препаратів, що підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути можливість комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу).

Пацієнти, в анамнезі яких наявний токсичний вплив на ТТ, особливо літнього віку, мають повідомити лікаря про будь-які незвичайні абдомінальні симптоми (особливо про кровотечу з ТТ). З обережністю призначати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення виразки або кровотечі (кортикостероїди системної дії, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні препарати (наприклад АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну).

Застосування НПЗП, включаючи диклофенак, може бути пов'язане з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується пильний нагляд та обережність при застосуванні диклофенаку після шлунково-кишкової операції.

Вплив на печінку.

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

При застосуванні НПЗП, включаючи диклофенак, можуть зростати рівні ферментів печінки. Зростання рівнів ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування препарату.

Це явище спостерігалось дуже часто при застосуванні диклофенаку у клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося проявом клінічних симптомів. У більшості випадків відбувалося зростання до граничних рівнів. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалось помірне підвищення ($y \geq 3$ — < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень ($y \geq 8$ разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ураженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях.

Слід зазначити, що лікарський засіб Диклофенак Євро рекомендований лише для короткого курсу лікування (не більше 2 тижнів). У випадку призначення диклофенаку на тривалий період запобіжним 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, висипання.

Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, відомо про рідкісні випадки тяжких реакцій з боку печінки, включаючи жовтяницю, фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках призводили до летальних наслідків.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може бути без продромальних симптомів. З обережністю застосовувати диклофенак пацієнтам з печінковою порфірією через імовірність провокування нападу.

Вплив на нирки.

НПЗП, включаючи диклофенак, знижують рівень простагландинів, які є важливими для підтримки ниркового кровотоку.

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, часто (1–10 %) були зареєстровані випадки затримки рідини, набряків та гіпертензії, особливу увагу слід приділити пацієнтам з

порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які одночасно застосовують діуретики або препарати, що значно впливають на функцію нирок, а також пацієнтам з істотним зменшенням об'єму

позаклітинної рідини з будь-якої причини, наприклад перед/після хірургічного втручання. При призначенні у таких випадках Диклофенаку Євро слід проводити моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗП, у тому числі лікарського засобу Диклофенак Євро, у дуже рідких випадках були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Диклофенак Євро необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, уражень слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

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

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

Лікування препаратом Диклофенак Євро, як правило, не рекомендується пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів. Оскільки кардіоваскулярні ризики зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування диклофенаком, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію, особливо коли лікування триває більше 4 тижнів.

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

Диклофенак Євро потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ, і пацієнтам, у яких підвищений ризик гіповолемії.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і тривалий час, дещо збільшує ризик 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 протягом не більше 4 тижнів.

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення у будь-який час протягом лікування серйозних тромботичних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення). У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники.

Лікарський засіб Диклофенак Євро рекомендований лише для короткочасного курсу лікування. У разі призначення даного препарату на триваліший період рекомендується (як і в разі призначення 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.

Астма в анамнезі.

У пацієнтів з бронхіальною астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (наприклад назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо такими, що пов'язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) 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 потрібні спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Вищевказане також стосується пацієнтів з алергічними проявами при застосуванні інших препаратів, наприклад: висипання, свербіж, кропив'янка.

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

Препарат містить барвник жовтий захід FCF (E 110), що може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування Диклофенак Євро може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення лікування. Диклофенак Євро не слід застосовувати у період I і II триместрів вагітності, за винятком випадків, коли потенціальна користь прийому препарату для матері перевищує потенційний ризик для плода. Для жінки, яка прагне завагітніти, або у першому чи другому триместрі вагітності, доза лікарського засобу повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу Диклофенаку Євро протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування Диклофенаку Євро слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

Як і інші НПЗП, препарат протипоказаний у III триместрі вагітності (можливе пригнічення

скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода) (див. розділ «Протипоказання»).

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

Не виключено, що ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи.

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

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

Вплив інгібіторів синтезу простагландинів на матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

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

Отже, Диклофенак Євро протипоказаний під час третього триместру вагітності.

Годування груддю. Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим диклофенак не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

Якщо лікування є необхідним, годування груддю слід припинити.

Фертильність у жінок. Як і інші НПЗП, Диклофенак Євро може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни лікарського засобу Диклофенак Євро.

На підставі даних досліджень у тварин неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Релевантність цих даних для людини не встановлена.

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

Зазвичай при прийомі препарату у рекомендованих дозах і при короткочасному курсі лікування впливу на швидкість реакції не спостерігається. Проте пацієнтам, у яких при застосуванні лікарського засобу Диклофенак Євро виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом, або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Відповідно до загальних рекомендацій, препарат слід застосовувати у найнижчих ефективних дозах, які є достатніми для полегшення симптомів захворювання протягом найкоротшого періоду.

Приймати таблетки слід цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води, під час або після прийому їжі.

Для дорослих: рекомендована доза препарату становить 100-150 мг на добу. Добову дозу слід розподілити на 2-3 прийоми. Після досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна поступово зменшити до підтримуючого рівня - 75-100 мг на добу. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

При *первинній дисменореї* добову дозу Диклофенаку Євро слід підбирати індивідуально. Добова доза зазвичай становить 50-150 мг. Початкова доза може бути 50-100 мг, але у разі необхідності протягом наступних кількох менструальних циклів дозу можна підвищити до максимальної - 200 мг на добу. Застосування таблеток Диклофенак Євро слід розпочинати при появі перших симптомів і продовжувати протягом кількох днів залежно від реакції та симптоматики.

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

Пацієнти літнього віку: хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика лікарського засобу Диклофенак Євро не погіршується клінічно значущою мірою, потрібна особлива обережність, оскільки ці пацієнти більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку і для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.

Наявність кардіоваскулярних захворювань або значних факторів ризику

Диклофенак протипоказаний пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій та/або порушенням мозкового кровообігу.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування диклофенаком, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Порушення функції нирок

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²).

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати диклофенак пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

Порушення функції печінки

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю.

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати диклофенак пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки.

Діти.

Препарат у даному дозуванні дітям не застосовують через високий вміст діючої речовини.

Передозування.

Симптоми. Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити такі симптоми, як запаморочення, дезорієнтація, головний біль, сонливість, кома, нудота, блювання, діарея, біль у животі, біль у епігастрії, шлунково-кишкові кровотечі, психомоторне збудження, дзвін у вухах, судоми, втрата свідомості; у випадку вираженого отруєння можливий розвиток гострої ниркової недостатності та ураження печінки.

Лікування гострого отруєння НПЗП, включаючи диклофенак, полягає в проведенні підтримуючої і симптоматичної терапії. Це стосується лікування таких проявів, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання. Малоімовірно, що такі специфічні лікувальні заходи, як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, стануть корисними для виведення Диклофенаку Євро, оскільки активні речовини лікарського засобу значною мірою зв'язуються з білками плазми крові і зазнають інтенсивного метаболізму.

Після прийому потенційно токсичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після прийому потенційно небезпечних для життя доз – знезараження шлунка (наприклад викликання блювання, промивання шлунка).

Побічні реакції.

Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування препарату.

З боку крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, гемолітична анемія; апластична анемія; анемія, пов'язана з внутрішньою кровотечею; екхімоз; лейкопенія;

нейтропенія; тромбоцитопенія, з пурпурою або без, панцитопенія. Першими ознаками можуть бути підвищена температура, фарингіт, поверхневі ранки в роті, грипоподібні симптоми, серйозна апатія, кровотеча з носа, шкірна кровотеча.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок), ангіоневротичний набряк, включаючи набряк обличчя, язика, внутрішній набряк горла, алергічний васкуліт та пневмонія.

Психічні порушення: дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні кошмари, психотичні порушення.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт, сплутаність свідомості, порушення мозкового кровообігу, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

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

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго, дзвін у вухах, розлади слуху.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, відчуття серцебиття, аритмія, кардіалгія, колапс, біль у за грудинній ділянці, кровотечі з носа, васкуліт, тахікардія, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, синдром Коуніса.

З боку органів дихання: диспное (утруднене дихання), астма (включаючи задишку), пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: гастропатія (гастралгія та дискомфорт в епігастральній ділянці, нудота, блювання, відчуття переповненості шлунка, відрижка, печія, метеоризм, діарея, геморагічна діарея, абдомінальний біль, диспепсія), ерозивно-виразкові порушення травного тракту (включаючи порушення стравоходу, шлунка, пептичну виразку, гастроінтестинальну виразку, з кровотечею або перфорацією чи без, численні виразки травного тракту), перфорація шлунка або кишечника, перитоніт (інтенсивний ріжучий біль, відчуття печіння в епігастральній ділянці, наявність у калі домішок крові, мелена, блювання з домішками крові), іноді летальні, особливо у хворих літнього віку; гастрити, гастроінтестинальна кровотеча, неспецифічний коліт, з кровотечею чи без, езофагіт, сухість у роті, запор, токсичні гепатити; нечасті побічні реакції – блювання, коліти або їх загострення (включаючи геморагічний коліт і загострення виразкового коліту або хвороби Крона), зменшення апетиту або анорексія, сухість і болючість слизової оболонки ротової порожнини, відчуття спазмів, глосит, афтозні стоматити (ерозія, виразки, білий наліт на слизовій оболонці ротової порожнини), порушення функції стравоходу, виникнення діафрагмоподібних стриктур у кишечнику, панкреатити.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, блискавичний гепатит, гепатит, що супроводжується і не супроводжується жовтяницею, порушення функції печінки, фульмінантний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, шкірні висипи (переважно еритема або кропив'янка), гіперемія шкіри, бульозні висипи, екзантема, екзема, еритема, ексудативна мультиформна еритема, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), еритродермія (ексфоліативний дерматит), реакції фоточутливості, фотодерматити (сильний сонячний опік, шкірні висипи, порушення пігментації), випадання волосся, пурпура, включаючи алергічну пурпуру.

З боку нирок сечовидільної системи: затримка рідини, вагінальний біль невідомого генезу, що періодично повторюється, дисменорея, гематурія, цистит, полакіурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, олігурія або анурія, зниження функції нирок, периферичні набряки, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або нирковою недостатністю, медулярний некроз нирки, папілярний некроз нирки, гостра ниркова недостатність.

Загальні порушення: набряк, абсцес у місці ін'єкції.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція.

Інфекції та інфікування: повідомляли про загострення запалень, пов'язаних із інфекціями (наприклад, розвиток некротичного фасциту), при системному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів. Це може бути зумовлене механізмом дії нестероїдних протизапальних засобів. Якщо при застосуванні диклофенаку ознаки інфекції виникли або погіршуються, пацієнту рекомендується негайно звернутися до лікаря. Необхідно дослідити, чи є такий стан підставою для терапії протиінфекційним агентом/антибіотиком. Дуже рідко при використанні диклофенаку спостерігалися симптоми асептичного менінгіту із ригідністю шиї, головним болем, нудотою, блюванням, підвищенням температури або сплутаністю свідомості. Схильними вважаються пацієнти з аутоімунними захворюваннями (системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини).

Інші: зміни у результатах лабораторних тестів.

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

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗП і, як правило, оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірний механізм порушень зору – це інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку зорових порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або по 2, або по 10 блістерів у коробці з картону;

по 10 таблеток у кожному з 2-х блістерів, що з'єднані разом, по 5 комбо блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Юнік Фармасьютікал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютікалз Лтд.»).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ділянка № 215-219, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Еріа, Панолі - 394 116, округ Бхарух, Індія.