

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАК-КВ (DICLOFENAC SODIUM-KV)

Склад:

діюча речовина: натрію диклофенак;

1 капсула містить натрію диклофенаку 25 мг;

допоміжна речовина: лактоза, моногідрат;

склад оболонки капсули: желатин, індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою блакитного кольору і корпусом білого кольору. Вміст капсул – кристалічний порошок білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Натрію диклофенак-КВ містить диклофенак натрію – речовину нестероїдної структури, що чинить виражену аналгетичну, протизапальну дію.

Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Хоча абсорбція відбувається повністю, початок дії може бути сповільненим у результаті проходження через шлунок, на що може вплинути прийом їжі, яка уповільнює випорожнення шлунка. Середні пікові плазмові концентрації $1,48 \pm 0,65$ мкг/мл ($1,5$ мкг/мл = 5 нмоль/л) досягаються у середньому через 2 години після застосування препарату у дозі 50 мг.

Біодоступність. Близько половини застосованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження); площа під кривою концентрації (AUC) після прийому препарату внутрішньо 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.

Концентрації у плазмі крові у дітей, які отримували еквівалентні дози (мг/кг маси тіла), подібні до концентрацій, що спостерігалися у дорослих.

Розподіл. Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, з альбуміном – 99,4 %.

Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин. Через 2 години після досягнення максимальних концентрацій у плазмі крові концентрація диклофенаку у синовіальній рідині залишається більш високою; це явище спостерігається протягом 12 годин.

Є одне повідомлення про виявлення диклофенаку у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці. Передбачувана кількість препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна дозі 0,03 мг/кг/добу.

Метаболізм. Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином шляхом одноразового і багаторазового гідроксилування та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

Виведення. Загальний системний плазмовий кліренс диклофенаку становить 263 ± 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, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1–3 години. Близько 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактною молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

Фармакокінетика в окремих груп хворих.

Пацієнти літнього віку. Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату у плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових добровольців.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної

речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. Проте у кінцевому підсумку всі метаболіти виводилися із 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 та 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 та 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 вираженим больовим синдромом, наприклад при фаринготонзиліті, отиті. Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка як симптом не є показанням для застосування лікарського засобу.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація;
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, 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 епізодів діагностованої виразки або кровотечі);

- III триместр вагітності;
- запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт);
- печінкова недостатність (клас С за Чайлдом-П'ю, цироз або асцит);
- ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 15 мл/хв/1,73 м²);
- застійна серцева недостатність (NYHA II-IV);
- 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 у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче зазначено взаємодії, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді капсул та інших лікарських форм.

Літій. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Дигоксин. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

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

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

частіше.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Супутнє застосування підвищує ризик кровотечі, тому рекомендується вжити запобіжних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що ніякі зміни у 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 та інших НПЗП або кортикостероїдів підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

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

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичний ефект. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини як застережний захід рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози у крові.

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

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату у ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки у таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату у крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату та НПЗП, включаючи диклофенак, був у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

Циклоспорин. Вплив диклофенаку, як і інших НПЗП, на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину; у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах, 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 кальциневріну.

Антибактеріальні хінолони. Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП. 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 НПЗП.

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

Колестипол 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 колестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП може посилити серцеву недостатність, зменшити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 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. Обережність рекомендується при сумісному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.

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

Особливості застосування.

Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

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

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Натрію диклофенак-КВ із системними НПЗП, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами. Відзначався підвищений ризик виникнення тромботичних кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. На сьогодні точно невідомо, корелює чи такий ризик безпосередньо з селективністю окремих НПЗП до ЦОГ-1/ЦОГ-2.

Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. З обережністю застосовувати пацієнтам віком понад 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам з низькою масою тіла.

Вплив НПЗП 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 лікарський засіб пацієнтам, які одночасно застосовують

діуретики чи інгібітори АПФ або мають підвищений ризик розвитку гіповолемії.

Як і при застосуванні інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції, у тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

Натрію диклофенак-КВ, як і інші НПЗП, може маскувати симптоми інфекції.

Вплив на травний тракт

При застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися у будь-який час у процесі лікування при наявності або відсутності попереджувальних симптомів чи серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування лікарського засобу необхідно припинити.

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

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

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

Вплив на печінку

Ретельний медичний нагляд потрібен у разі призначення препарату Натрію диклофенак-КВ пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їхній стан може погіршитись. При застосуванні НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися. Це явище спостерігалось дуже часто при застосуванні диклофенаку, але дуже рідко супроводжувалося проявом клінічних симптомів. У більшості випадків спостерігалось зростання до граничних рівнів. Зростання рівнів печінкових ферментів супроводжувалося клінічними проявами ураження печінки. Зростання рівнів ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування лікарського засобу.

Під час довготривалого лікування препаратом Натрію диклофенак-КВ потрібен регулярний нагляд за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або посилюються, якщо клінічні симптоми пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), застосування лікарського засобу Натрію диклофенак-КВ слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити 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. Обережність необхідна у разі,

якщо лікарський засіб Натрію диклофенак-КВ застосовувати пацієнтам з печінковою порфірією (через імовірність провокування нападу).

Вплив на нирки

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам із значним зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як запобіжний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗП, у тому числі лікарського засобу Натрію диклофенак-КВ, дуже рідко 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 лікарського засобу Натрію диклофенак-КВ необхідно припинити при першій появі шкірних висипів, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Системний червоний вовчак (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

Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку зростають із збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі.

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 НПЗП, включаючи

диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що незначне збільшення ризику розвитку артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) може бути пов'язане із застосуванням диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому лікуванні.

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 та тільки у дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад пацієнтам з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та пацієнтам, які палять).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних побічних реакцій (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть розвинути у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується регулярно робити повний аналіз крові.

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

Астма в анамнезі

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

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

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У I і II триместрах вагітності лікарський засіб Натрію диклофенак-КВ можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, і лише у мінімальній ефективній дозі, а тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо. Як і інші НПЗП, диклофенак натрію протипоказаний в останні 3 місяці вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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

Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням доз 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. Якщо Натрію диклофенак-КВ застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза лікарського засобу повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

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

На матір і новонародженого, а також на стан жінки наприкінці вагітності:

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

Отже, Натрію диклофенак-КВ протипоказаний під час III триместру вагітності.

Годування груддю. Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим лікарський засіб Натрію диклофенак-КВ не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля. Якщо лікування вкрай необхідне, слід припинити годувати груддю.

Фертильність у жінок. Як і інші НПЗП, диклофенак 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 препарату Натрію диклофенак-КВ.

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

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Натрію диклофенак-КВ виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Капсули бажано приймати після їжі, запиваючи рідиною.

Початкова доза препарату зазвичай становить 100–150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75–100 мг/добу. Добову дозу розділяти на 2–3 прийоми. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50–150 мг. Початкова доза може становити 50–100 мг на добу, проте при необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, але не вище ніж до 200 мг/добу. Застосування препарату слід розпочинати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Діти віком 5–14 років

Капсули у дозі 25 мг можна застосовувати дітям віком від 5 років за призначенням лікаря у добовій дозі 0,5–2 мг/кг маси тіла залежно від тяжкості симптомів; цю дозу розподілити на 2–3 прийоми. При лікуванні ювенільного ревматоїдного артрити 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 лікарський засіб по 1 капсулі (по 25 мг) 2 рази на добу.

Дітям віком від 14 років лікарський засіб застосовувати у дозуванні від 75 до 150 мг на добу за 2 чи 3 прийоми.

Пацієнти літнього віку. Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика лікарського засобу

Натрію диклофенак-КВ не погіршується клінічно значущою мірою, його слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки пацієнти літнього віку, 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 НПЗП.

Діти. Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 5 років.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

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

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну анемію та апластичну анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок), ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

З боку психіки: дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, 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, 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: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт; 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.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма (включаючи задишку), пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (блювання з кров'ю, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею або перфорацією (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку), коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, розлади печінки, блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, висип у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадання волосся, реакції фоточутливості, пурпура (у тому числі алергічна), свербіж.

З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки, затримка рідини, набряки, артеріальна гіпертензія.

З боку репродуктивної системи: імпотенція.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать, що диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому застосуванні, дещо підвищує ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту).

Зорові порушення.

Порушення зору, погіршення зору і диплопія – це ефекти класу НПЗП, які як правило, є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних 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 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК-КВ

(DICLOFENAC SODIUM-KV)

Состав:

действующее вещество: натрия диклофенак;

1 капсула содержит натрия диклофенака 25 мг;

вспомогательное вещество: лактоза, моногидрат;

состав оболочки капсулы: желатин, индигокармин (Е 132), титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма. капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с крышечкой голубого цвета и корпусом белого цвета. Содержимое капсул – кристаллический порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ М01А В05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Натрия диклофенак-КВ содержит диклофенак натрия – вещество нестероидной структуры, которое оказывает выраженное анальгетическое, противовоспалительное действие.

Он является ингибитором простагландинсинтетазы (циклооксигеназы).

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при лечении пациентов, не угнетает биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Фармакокинетика.

Всасывание. Хотя абсорбция осуществляется полностью, начало действия может быть замедленным в результате прохождения через желудок, на что может повлиять прием пищи, которая замедляет опорожнение желудка. Средние пиковые плазменные концентрации $1,48 \pm 0,65$ мкг/мл (1,5 мкг/мл 5 мкмоль/л) достигаются в среднем через 2 часа после применения препарата в дозе 50 мг.

Биодоступность. Около половины примененного диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект первого прохождения); площадь под кривой концентрации (AUC) после приема препарата внутрь составляет приблизительно половину от значения, полученного при применении эквивалентной парентеральной дозы.

Фармакокинетические характеристики препарата не изменяются при повторном применении. Накопление не происходит при условии соблюдения рекомендуемых доз.

Концентрации в плазме крови у детей, получающих эквивалентные дозы (мг/кг массы тела), подобны концентрациям, которые наблюдались у взрослых.

Распределение. Связывание диклофенака с белками сыворотки крови составляет 99,7 %, с альбумином – 99,4 %.

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Период полувыведения из синовиальной жидкости составляет 3–6 часов. Через 2 часа после достижения максимальных концентраций в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости остается более высокой; это явление наблюдается в течение 12 часов.

Имеется одно сообщение об обнаружении диклофенака в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке. Предполагаемое количество препарата, попадающего в организм младенца с грудным молоком, эквивалентно дозе 0,03 мг/кг/сутки.

Метаболизм. Диклофенак метаболизируется частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но главным образом путем однократного и многократного гидроксилирования и метоксилирования, которое приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большая часть которых образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Два из этих фенольных метаболитов биологически активны, но в значительно меньшей степени, чем диклофенак.

Выведение. Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет 263 ± 56 мл/мин

(среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Конечный период полувыведения из плазмы крови составляет 1–2 часа. Период полувыведения из плазмы крови четырех метаболитов, в частности двух фармакологически активных, также непродолжительный и составляет 1–3 часа. Около 60 % примененной дозы препарата выводится с мочой в виде глюкуронидного конъюгата интактной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также преобразуется в глюкуронидные конъюгаты. В неизмененном виде выводится меньше 1 % диклофенака. Остаток примененной дозы препарата выводится в виде метаболитов с калом.

Фармакокинетика у отдельных групп больных.

Пациенты пожилого возраста. Влияние возраста пациента на всасывание, метаболизм и выведение препарата не наблюдалось, кроме того факта, что у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная внутривенная инфузия привела к большей на 50 % концентрации препарата в плазме крови, чем это ожидалось у молодых здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек, которые получали терапевтические дозы, можно не ожидать накопления неизмененного активного вещества, исходя из кинетики препарата после однократного применения. У больных с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин расчетные равновесные концентрации гидроксилированных метаболитов в плазме были приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Однако в конечном итоге все метаболиты выводились с желчью.

Пациенты с заболеваниями печени. У больных хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели фармакокинетики, метаболизм диклофенака аналогичны таковым у пациентов без заболеваний печени.

Клинические характеристики.

Показания.

- Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, спондилоартриты);
- болевые синдромы со стороны позвоночника;
- ревматические заболевания внесуставных мягких тканей;
- острые приступы подагры;
- посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, которые сопровождаются воспалением и отеками, например после стоматологических и ортопедических вмешательств;
- гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например первичная дисменорея или аднексит;
- как вспомогательное средство при тяжелых заболеваниях ЛОР-органов, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом, например при фаринготонзилите, отите. В

соответствии с общими терапевтическими принципами, основное заболевание следует лечить средствами базисной терапии. Лихорадка как симптом не является показанием к применению лекарственного средства.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- острая язва желудка или кишечника; гастроинтестинальное кровотечение или перфорация;
- кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанные с предшествующим лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующая язвенная болезнь/кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизодов диагностированной язвы или кровотечения);
- III триместр беременности;
- воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит);
- печеночная недостаточность (класс С по Чайлду-Пью, цирроз или асцит);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин/1,73 м²);
- застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV);
- ишемическая болезнь сердца у пациентов, у которых имеется стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда;
- цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеющих эпизоды транзиторных ишемических атак;
- заболевания периферических артерий;
- лечение периоперационной боли при аортокоронарном шунтировании (или использование аппарата искусственного кровообращения);
- как и другие НПВП, диклофенак также противопоказан пациентам, у которых в ответ на применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других НПВП возникают приступы бронхиальной астмы, ангионевротический отек, крапивница или острый ринит, полипы носа и другие аллергические симптомы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ниже указаны взаимодействия, которые наблюдались при применении диклофенака в виде капсул и других лекарственных форм.

Литий. При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрацию лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Дигоксин. При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней дигоксина в сыворотке крови.

Диуретики и антигипертензивные средства. Сопутствующее применение диклофенака с диуретиками и антигипертензивными средствами (например бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [АПФ]) может привести к снижению их антигипертензивного эффекта путем ингибирования синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Таким образом, подобную комбинацию следует применять с осторожностью, а пациенты, особенно пожилого возраста, должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и на регулярной основе после нее, особенно относительно диуретиков и ингибиторов АПФ, в связи с увеличением риска нефротоксичности.

Препараты, которые вызывают гиперкалиемию. Сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с увеличением уровня калия в сыворотке крови, поэтому контроль состояния пациентов следует проводить чаще.

Антикоагулянты и антитромботические средства. Сопутствующее применение повышает риск кровотечения, поэтому рекомендуется принять меры предосторожности. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, которые применяют одновременно диклофенак и антикоагулянты. Поэтому для уверенности, что никакие изменения в дозировании антикоагулянтов не нужны, рекомендован тщательный мониторинг состояния таких пациентов. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак в высоких дозах может временно угнетать агрегацию тромбоцитов.

Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и кортикостероиды.

Одновременное применение диклофенака и других НПВП или кортикостероидов увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения или язвы. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Сопутствующее применение НПВП и СИОЗС увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений.

Антидиабетические препараты. Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными антидиабетическими средствами и не изменять их терапевтический эффект. Однако имеются некоторые сообщения о развитии в таких случаях

как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало необходимость изменения дозы антидиабетических средств во время применения диклофенака. По этой причине в качестве меры предосторожности рекомендовано во время комбинированной терапии контролировать уровень глюкозы в крови.

Также известно об отдельных случаях метаболического ацидоза при одновременном применении с диклофенаком, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Метотрексат. Диклофенак может угнетать клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровней метотрексата. Следует придерживаться осторожности при назначении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до применения метотрексата, поскольку в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие. Были зарегистрированы случаи серьезной токсичности, когда интервал между применением метотрексата и НПВП, включая диклофенак, был в пределах 24 часов. Это взаимодействие опосредовано через накопление метотрексата в результате нарушения почечной экскреции в присутствии НПВП.

Циклоспорин. Влияние диклофенака, как и других НПВП, на синтез простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина; в связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем для пациентов, которые не применяют циклоспорин.

Такролимус. При применении НПВП с такролимусом повышается риск нефротоксичности, что может быть опосредовано через почечные антипростагландиновые эффекты НПВП и ингибитора кальциневрина.

Антибактериальные хинолоны. Возможно развитие судорог у пациентов, которые одновременно применяли производные хинолона и НПВП. Это может наблюдаться у пациентов как с эпилепсией и судорогами в анамнезе, так и без них. Таким образом, следует проявлять осторожность при решении вопроса о применении хинолонов пациентам, которые уже получают НПВП.

Фенитоин. При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентраций фенитоина в плазме крови в связи с ожидаемым увеличением влияния фенитоина.

Колестипол и холестирамин. Эти препараты могут вызвать задержку или уменьшение всасывания диклофенака. Таким образом, рекомендуется назначать диклофенак по крайней мере за 1 час до или через 4–6 часов после применения колестипола/холестирамина.

Сердечные гликозиды. Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может усилить сердечную недостаточность, снизить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и повысить уровни гликозидов в плазме крови.

Мифепристон. НПВП не следует применять в течение 8–12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить эффект мифепристона.

Мощные ингибиторы CYP2C9. Осторожность рекомендуется при совместном назначении диклофенака с мощными ингибиторами CYP2C9 (например с вориконазолом), что может привести к значительному увеличению максимальных концентраций в плазме крови и экспозиции диклофенака вследствие угнетения метаболизма диклофенака.

Индукторы CYP2C9. Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, рифампицином). Это может привести к значительному уменьшению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Особенности применения.

Следует периодически пересматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию.

Чтобы минимизировать нежелательные эффекты, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы, которую применять в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов.

Следует избегать одновременного применения лекарственного средства Натрия диклофенак-КВ с системными НПВП, такими как селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, из-за отсутствия каких-либо доказательств синергического эффекта и в связи с потенциальными аддитивными побочными эффектами. Отмечался повышенный риск возникновения тромботических кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений при применении определенных селективных ингибиторов ЦОГ-2. В настоящее время точно неизвестно, коррелирует ли такой риск напрямую с селективностью отдельных НПВП к ЦОГ-1/ЦОГ-2.

Требуется осторожность в отношении пациентов пожилого возраста. С осторожностью применять пациентам старше 65 лет. В частности, рекомендуется применять наиболее низкую эффективную дозу ослабленным пациентам пожилого возраста или пациентам с низкой массой тела.

Влияние НПВП на почки приводит к задержке жидкости и отекам и/или артериальной гипертензии, поэтому диклофенак следует применять с осторожностью пациентам с нарушением со стороны сердца или другими состояниями, при которых есть склонность к задержке жидкости. С осторожностью применять лекарственное средство пациентам, которые одновременно применяют диуретики или ингибиторы АПФ либо имеют повышенный риск развития гиповолемии.

Как и при применении других НПВП, могут наблюдаться аллергические реакции, в том числе анафилактические/анафилактоидные реакции, даже без предварительного влияния диклофенака.

Натрия диклофенак-КВ, как и другие НПВП, может маскировать симптомы инфекции.

Влияние на пищеварительный тракт

При применении всех НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений (случаи рвоты кровью, мелены), образование язвы или перфорации, которые могут быть летальными и произойти в любое время в процессе лечения при наличии либо отсутствии предупредительных симптомов или серьезных явлений со стороны желудочно-

кишечного тракта в анамнезе. Эти явления обычно имеют более серьезные последствия у пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, получающих диклофенак, наблюдаются явления желудочно-кишечного кровотечения или образование язвы, применение лекарственного средства необходимо прекратить.

При применении НПВП, включая диклофенак, для пациентов с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны пищеварительного тракта (ПТ), обязательным является медицинское наблюдение и особая осторожность. Риск возникновения кровотечения, язвы или перфорации в ПТ увеличивается с повышением дозы НПВП, включая диклофенак.

Пациенты пожилого возраста имеют повышенную частоту нежелательных реакций на применение НПВП, особенно желудочно-кишечного кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск такого токсического влияния на ПТ, лечение следует начинать и поддерживать самыми низкими эффективными дозами. Для таких пациентов, а также для тех, кто нуждается в сопутствующем применении лекарственных средств, содержащих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК/аспирин) или других лекарственных средств, которые повышают риск нежелательного действия на ПТ, следует рассмотреть вопрос о применении комбинированной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы или мизопростол. Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечениях в ПТ). Предостережения также нужны для больных, получающих одновременно лекарственные средства, которые могут повышают риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например варфарин), антитромботические средства (например АСК) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Влияние на печень

Тщательное медицинское наблюдение необходимо в случае назначения препарата Натрия диклофенак-КВ пациентам с нарушением функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться. При применении НПВП, включая диклофенак, уровень одного или нескольких ферментов печени может повышаться. Это явление наблюдалось очень часто при применении диклофенака, но очень редко сопровождалось проявлением клинических симптомов. В большинстве случаев наблюдался рост до предельных уровней. Рост уровня печеночных ферментов сопровождался клиническими проявлениями поражения печени. Рост уровней ферментов был, как правило, обратимым после отмены применения лекарственного средства.

Во время длительного лечения препаратом Натрия диклофенак-КВ требуется регулярное наблюдение за функциями печени и уровнями печеночных ферментов.

Если нарушения функции печени сохраняются или усиливаются, если клинические симптомы связаны с прогрессирующими заболеваниями печени или если наблюдаются другие проявления (например эозинофилия, сыпь), применение лекарственного средства Натрия диклофенак-КВ следует прекратить. Течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов. Кроме роста уровня печеночных ферментов, редко сообщалось о тяжелых реакциях со стороны печени, включая желтуху и фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность, которые в

некоторых случаях были летальными. Осторожность необходима в случае, если лекарственное средство Натрия диклофенак-КВ применять пациентам с печеночной порфирией (из-за вероятности провоцирования приступа).

Влияние на почки

Поскольку при лечении НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков, особое внимание следует уделить пациентам с нарушениями функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентам пожилого возраста, пациентам, получающим сопутствующую терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на функцию почек, а также пациентам со значительным снижением внеклеточного объема жидкости по любой причине, например до или после серьезного хирургического вмешательства. В таких случаях в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг почечной функции. Прекращение терапии обычно обуславливает возвращение к состоянию, которое предшествовало лечению.

Влияние на кожу

В связи с применением НПВП, в том числе лекарственного средства Натрия диклофенак-КВ, в очень редких случаях были зарегистрированы серьезные реакции со стороны кожи (некоторые из них были летальными, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). У пациентов наивысший риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии: появление реакции отмечается в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Применение лекарственного средства Натрия диклофенак-КВ необходимо прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражениях слизистой оболочки или при появлении каких-либо других признаков повышенной чувствительности.

Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и смешанными заболеваниями соединительной ткани наблюдается повышенный риск развития асептического менингита.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска кардиоваскулярных явлений (например гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки. Поскольку кардиоваскулярные риски диклофенака возрастают с увеличением дозы и длительности лечения, его необходимо применять кратчайший период и в самой низкой эффективной дозе.

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимым является проведение соответствующего мониторинга и предоставление рекомендаций, поскольку в связи с применением НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что незначительное увеличение риска развития артериальных тромботических осложнений (например инфаркта миокарда или инсульта) может быть связано с применением диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг/сутки) и при длительном лечении.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, стойкой ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярной болезнью назначать диклофенак не рекомендуется; при необходимости применение возможно только после тщательной оценки риска/пользы и только в дозировке не более 100 мг в сутки. Подобную оценку следует провести перед началом долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например пациентам с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курящим пациентам).

Пациенты должны быть проинформированы относительно возможности возникновения серьезных побочных реакций (боль в груди, одышка, слабость, нарушения речи), которые могут развиваться в любое время. В этом случае необходимо немедленно обратиться к врачу.

Влияние на гематологические показатели

При длительном применении данного препарата, как и других НПВП, рекомендуется регулярно делать полный анализ крови.

Натрия диклофенак-КВ может временно угнетать агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за пациентами с нарушением гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

Астма в анамнезе

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (то есть назальными полипами), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно такими, которые связаны с аллергическими, подобными ринитам симптомами) чаще возникают реакции на НПВП, такие как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница. В связи с этим рекомендованы специальные меры предосторожности (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается пациентов с аллергическими реакциями на другие вещества.

Как и другие препараты, угнетающие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия может спровоцировать развитие бронхоспазма при применении пациентам, страдающим бронхиальной астмой, или пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе.

Лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. В I и II триместрах беременности лекарственное средство Натрия диклофенак-КВ можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, и только в минимальной эффективной дозе, а длительность лечения должна быть настолько коротка, насколько это возможно. Как и другие НПВП, диклофенак натрия противопоказан в последние 3 месяца беременности (возможно угнетение сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно сказаться на течении беременности и/или развитии эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидышей и риске развития сердечных пороков и гастрошизиса после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков был увеличен с менее чем 1 % до приблизительно 1,5 %.

Не исключено, что риск увеличивается с увеличением доз и продолжительности лечения. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационной потери и летальности эмбриона/плода.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если Натрия диклофенак-КВ применяет женщина, желающая забеременеть, или в I триместре беременности, доза лекарственного средства должна быть как можно более низкой, а длительность лечения – как можно более короткой.

Во время III триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут оказывать влияние на плод таким образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидрамнионом.

На мать и новорожденного, а также на состояние женщины в конце беременности:

- удлинение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах;
- торможение сокращений матки, приводящее к задержке родов или к затяжным родам.

Таким образом, Натрия диклофенак-КВ противопоказан во время III триместра беременности.

Кормление грудью. Как и другие НПВП, диклофенак в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим лекарственное средство Натрия диклофенак-КВ не следует применять женщинам в период кормления грудью, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца. Если лечение крайне необходимо, следует прекратить кормление грудью.

Фертильность у женщин. Как и другие НПВП, диклофенак может отрицательно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать препарат женщинам, планирующим беременность. Для женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих исследование на бесплодие, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата Натрия диклофенак-КВ.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пациентам, у которых во время терапии препаратом Натрия диклофенак-КВ возникают нарушения зрения, головокружения, вертиго, сонливость, нарушения со стороны центральной нервной системы, вялость или утомляемость, не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство следует применять в наименьших эффективных дозах в течение кратчайшего периода времени, учитывая задание лечения у каждого отдельного пациента.

Капсулы желательно принимать после еды, запивая жидкостью.

Начальная доза препарата обычно составляет 100–150 мг в сутки. При невыраженных симптомах, а также при длительной терапии достаточно дозы 75–100 мг/сутки. Суточную дозу разделять на 2–3 приема. Суточная доза препарата не должна превышать 150 мг.

При первичной дисменорее суточную дозу подбирать индивидуально, обычно она составляет 50–150 мг. Начальная доза может составлять 50–100 мг в сутки, но при необходимости ее можно увеличить в течение нескольких менструальных циклов до максимальной, но не более чем до 200 мг/сутки. Применение препарата следует начинать после возникновения первых болевых симптомов и продолжать несколько дней, в зависимости от динамики регрессии симптомов.

Дети 5–14 лет

Капсулы в дозе 25 мг можно применять детям с 5 лет по назначению врача в суточной дозе 0,5–2 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести симптомов; эту дозу распределить на 2–3 приема. При лечении ювенильного ревматоидного артрита суточная доза может быть увеличена до 3 мг/кг в сутки за несколько приемов.

Например, для ребенка с массой тела 30 кг суточная доза может составлять от 15 до 60 мг. Исходя из этого диапазона, ребенку можно назначить лекарственное средство по 1 капсуле (по 25 мг) 2 раза в сутки.

Детям с 14 лет лекарственное средство применять в дозе от 75 до 150 мг в сутки за 2 или 3 приема.

Пациенты пожилого возраста. Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика лекарственного средства Натрия диклофенак-КВ не ухудшается клинически значимой степени, его следует применять с особой осторожностью, так как пациенты пожилого возраста, более склонны к развитию нежелательных реакций. В частности, для ослабленных пациентов пожилого возраста или для пациентов с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы; также пациентов необходимо обследовать относительно желудочно-кишечных кровотечений при лечении НПВП.

Дети. Лекарственное средство применять детям с 5 лет.

Передозировка.

Симптомы. Типичной клинической картины, характерной для передозировки диклофенака, не существует. Передозировка может вызвать такие симптомы, как головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, шум в ушах или судороги. Острая почечная недостаточность и поражение печени возможны в случае тяжелой интоксикации.

Лечение. Лечение острого отравления НПВП, включая диклофенак, заключается в проведении поддерживающей и симптоматической терапии. Это касается лечения таких проявлений, как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, желудочно-кишечные расстройства, угнетение дыхания. Маловероятно, что такие специфические лечебные мероприятия, как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, будут эффективными для выведения НПВП, включая диклофенак, поскольку активные вещества этих препаратов в значительной степени связываются с белками плазмы крови и подвергаются интенсивному метаболизму. После приема потенциально токсических доз можно применить активированный уголь, а после приема потенциально опасных для жизни доз – провести обеззараживание желудка (например вызов рвоты, промывание желудка).

Побочные реакции.

Нижеперечисленные нежелательные эффекты включают явления, о которых сообщалось при краткосрочном или долгосрочном применении лекарственного средства.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую анемию и апластическую анемию), агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотензию и шок), ангионевротический отек (включая отек лица).

Со стороны психики: дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические нарушения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость, парестезии, нарушения памяти, судороги, беспокойство, тремор, асептический менингит, расстройства вкуса, инсульт, спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

Со стороны органов зрения: зрительные нарушения, затуманивание зрения, диплопия, неврит зрительного нерва.

Со стороны органов слуха и лабиринта: вертиго, звон в ушах, расстройства слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, боль в груди, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, васкулит; повышенный риск тромботических осложнений (например инфаркт миокарда или инсульт), связанный с применением диклофенака, в частности в высоких терапевтических дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма (включая одышку), пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение (рвота с кровью, мелена, диарея с примесями крови), язвы желудка и кишечника, которые сопровождаются или не сопровождаются кровотечением или перфорацией (иногда летальные, особенно у больных пожилого возраста), колит (включая геморрагический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, нарушения функции пищевода, диафрагмоподобный стеноз кишечника, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня трансаминаз, гепатит, желтуха, расстройства печени, молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, крапивница, сыпь в виде волдырей, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, реакции фоточувствительности, пурпура (в том числе аллергическая), зуд.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз почки, задержка жидкости, отеки, артериальная гипертензия.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют, что диклофенак, особенно в высоких дозах (150 мг/сутки) и при длительном применении, несколько повышает риск возникновения артериальной тромбоэмболии (например инфаркта миокарда или инсульта).

Зрительные нарушения.

Нарушение зрения, ухудшение зрения и диплопия – это эффекты класса НПВП, которые как правило, обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, которые, нарушая регуляцию ретинального кровотока, способствуют развитию визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. по 10 капсул в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.