

Общая характеристика лекарственного препарата

ДИКЛОФЕНАК,

25 и 50 мг, таблетки, покрытые оболочкой

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИКЛОФЕНАК, 25 мг и 50 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит *действующее вещество* диклофенак (в виде диклофенака натрия) – 25 мг или 50 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: апельсиновый желтый (Е 110) (дозировка 50 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки 25 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, с тиснением – «DICO 25», и гладкие с другой стороны.

Таблетки 50 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой оранжевого цвета, гладкие с обеих сторон.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

– Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, спондилоартриты), болевые синдромы с локализацией в позвоночнике; внесуставной ревматизм.

– Острые приступы подагры.

– Посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, которые сопровождаются воспалением и отеками, например, после стоматологических, хирургических и ортопедических вмешательств.

– Гинекологические заболевания, которые сопровождаются болевым синдромом и воспалением, например, первичная дисменорея или аднексит.

– Как вспомогательное средство при тяжелых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, которые сопровождаются ощущением боли, например, при фаринготонзиллите, отите.

Придерживаясь общих терапевтических принципов, основное заболевание следует лечить препаратами базисной терапии. Лихорадка сама по себе не является показанием к применению препарата.

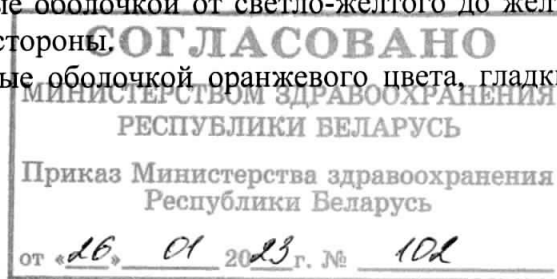
4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально. Нежелательные реакции могут быть минимизированы при использовании минимальной эффективной дозы в течение минимального периода, необходимого для контроля над симптомами (см. подраздел 4.4).

Для взрослых рекомендованная начальная суточная доза составляет 100-150 мг. В легких случаях заболевания и при долгосрочной терапии обычно достаточно назначения 75-100 мг. Общая суточная доза для взрослых обычно делится на 2-3 приема. При необходимости облегчения ночной боли и утренней скованности дополнительно к приему препарата днем назначают диклофенак в форме суппозиторий ректальных перед сном. Суточная доза препарата не должна превышать 150 мг.

При первичной дисменорее суточную дозу подбирают индивидуально, и в целом она составляет



50-150 мг. Начальная доза может составлять 50-100 мг, при необходимости ее можно в течение нескольких менструальных циклов увеличить, но не более чем до 150 мг/сутки. Применение препарата следует начинать как можно раньше, после появления первых болевых симптомов; длительность лечения, в зависимости от симптоматики, составляет до нескольких суток.

Особые группы пациентов

Дети

У детей 6-15 лет препарат ДИКЛОФЕНАК применяется в дозировке 25 мг (0,5-2 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести симптомов) ежедневно в несколько приемов. При лечении ювенильного ревматоидного артрита суточная доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы – 3 мг/кг. Не следует превышать максимальную суточную дозу – 150 мг.

Лекарственный препарат ДИКЛОФЕНАК, 25 мг, таблетки, покрытые оболочкой, разрешен к применению у детей от 6 лет. Препарат ДИКЛОФЕНАК, 50 мг, таблетки, покрытые оболочкой, применяют только у взрослых.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Для данной группы пациентов коррекция стартовой дозы обычно не требуется. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно ослабленным или имеющим низкую массу тела пожилым пациентам.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат ДИКЛОФЕНАК противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м²) (см. подраздел 4.3). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по коррекции дозы дать невозможно. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении препарата ДИКЛОФЕНАК у пациентов с нарушением функции почек (см. подраздел 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Диклофенак противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. подраздел 4.3). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по коррекции дозы дать невозможно. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении препарата ДИКЛОФЕНАК у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. подраздел 4.4).

Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а при продолжительности терапии более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки (см. подраздел 4.4).

Способ применения

Препарат ДИКЛОФЕНАК следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая жидкостью, предпочтительно во время или после еды.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к диклофенаку или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.
- Третий триместр беременности (см. подраздел 4.6).
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- Воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²).
- Установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания.

– Детский возраст до 6 лет.

– Диклофенак, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита (то есть реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП).

– Диклофенак противопоказан для уменьшения болей в периоперационном периоде в случае операции аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Желудочно-кишечные эффекты

При приеме всех НПВП возможны желудочно-кишечные кровотечения, язвы и перфорации, которые могут быть фатальными и отмечаться в период лечения на фоне предупреждающих симптомов либо при их отсутствии, либо у пациентов с серьезными желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе. В общем, такие явления наиболее опасны для пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, принимающих препарат ДИКЛОФЕНАК, развиваются эти осложнения, препарат необходимо отменить.

Как и для всех НПВП, при назначении диклофенака пациентам с симптомами нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию, необходимо тщательное медицинское наблюдение и особая осторожность (см. подраздел 4.8). Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы НПВП, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если язва осложнялась кровотечением или перфорацией либо имела место у пожилых пациентов.

Для уменьшения токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением и перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, которые принимают лекарственные препараты, содержащие малые дозы ацетилсалициловой кислоты, или препараты, повышающие риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии диклофенаком с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом. Пациенты с нарушениями со стороны ЖКТ в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ЖКТ). Предосторожность также требуется для больных, получающих одновременно лекарственные препараты, которые могут повышать риск возникновения язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Во время терапии препаратом необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение и соблюдать осторожность у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может обостриться.

Прием НПВП, в том числе и диклофенака, может быть связан с повышенным риском несостоятельности анастомоза в ЖКТ. При применении препарата после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

Сердечно-сосудистые эффекты

Клинические исследования и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о наличии повышенного риска развития артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), которые могут быть ассоциированы с применением диклофенака, в частности при применении в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном использовании.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) назначать диклофенак следует только после тщательного рассмотрения такой возможности. Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при длительном применении или в высокой дозе препарата пациентам следует назначать диклофенак в

минимальной эффективной дозе и принимать его максимально короткое время, необходимое для уменьшения выраженности симптомов. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответа на проводимое лечение. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а при продолжительности терапии более 4 недель – только в дозах <100 мг в сутки.

Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу в подобных случаях.

Гематологические эффекты

При длительном приеме препарата ДИКЛОФЕНАК рекомендуется, как и при длительном приеме других НПВП, контролировать анализ крови. Диклофенак может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

Респираторные эффекты (наличие астмы в анамнезе)

У пациентов с астмой, аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких или хроническими инфекциями респираторного тракта (особенно если они связаны с ринитоподобными аллергическими симптомами), реакции на НПВП, такие как провокация астмы, отек Квинке или крапивница, встречаются более часто. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Гепатобилиарные эффекты

Тщательное наблюдение необходимо при назначении препарата ДИКЛОФЕНАК пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться.

Во время приема препарата также, как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии диклофенаком в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевание печени, а также в том случае, если возникают другие нежелательные явления (например, эозинофилия, сыпь и тому подобное), препарат ДИКЛОФЕНАК следует отменить.

Кроме повышения уровня ферментов печени, сообщалось о редких случаях тяжелых печеночных реакций, включая желтуху и об очень редких случаях фульминантного гепатита, некроза печени и печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. Нужно иметь в виду, что гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

Осторожность необходима при назначении диклофенака пациентам с печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы острой порфирии.

Кожные реакции

При приеме НПВП, в том числе и диклофенака, очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. подраздел 4.8). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Препарат ДИКЛОФЕНАК следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности. У пациентов, ранее не принимавших диклофенак, в период лечения препаратом, как и во время терапии другими НПВП, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции.

Эффекты со стороны почек

Терапия НПВП, в том числе и диклофенаком, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции сердца или почек, пациентов пожилого возраста, больных, получающих диуретические препараты, а

также больных, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей крови любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. В таких случаях во время приема препарата ДИКЛОФЕНАК в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После отмены препарата функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

Пожилые пациенты

Исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Взаимодействие с НПВП

Необходимо избегать одновременного приема диклофенака и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных нежелательных реакций (см. подраздел 4.5).

Маскировка инфекции

Диклофенак, как и другие НПВП, благодаря своим фармакодинамическим свойствам, может маскировать симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний.

Информация о вспомогательных веществах

Краситель апельсиновый желтый (Е 110), входящий в состав оболочки таблеток препарата ДИКЛОФЕНАК, 50 мг, может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия.

Ингибиторы CYP2C9

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении диклофенака совместно с сильнодействующими ингибиторами CYP2C9 (такими, как вориконазол), оно может привести к значительному увеличению максимальных концентраций диклофенака в плазме крови по причине ингибирования метаболизма диклофенака.

Литий

При одновременном применении диклофенак может повысить концентрацию лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней лития в плазме.

Дигоксин

При одновременном применении диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней дигоксина в плазме.

Диуретические и антигипертензивные препараты

Диклофенак, как и другие НПВП, при совместном приеме с диуретиками или антигипертензивными препаратами (например, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) может снижать их антигипертензивный эффект. Поэтому комбинацию таких препаратов следует назначать с осторожностью, а пациентам (особенно пожилого возраста) следует периодически контролировать артериальное давление.

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Одновременный прием калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови. В случае такого сочетания лекарственных препаратов этот показатель следует часто контролировать.

Другие НПВП и кортикостероиды

Одновременный прием диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Следует избегать одновременного приема препарата ДИКЛОФЕНАК с системными НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2, ввиду отсутствия каких-либо доказательств возможной пользы от синергического действия.

Антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты

В клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов. Имеются сообщения о повышении риска кровотечения у пациентов, которые принимали одновременно диклофенак и препараты этой группы. В случае необходимости

совместного приема этих лекарственных препаратов рекомендуется тщательное и регулярное наблюдение за пациентами.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Одновременный прием системных НПВП и СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения.

Препараты, применяемые для лечения сахарного диабета

В клинических исследованиях установлено, что одновременный прием диклофенака и противодиабетических препаратов возможен, при этом эффективность последних не изменяется. Однако имеются отдельные сообщения о развитии в таких случаях, как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало необходимость коррекции дозы сахароснижающих препаратов во время приема диклофенака. По этой причине рекомендовано во время терапии контролировать уровень глюкозы в крови.

Имеются также отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном приеме диклофенака и метформина, особенно у пациентов с уже существующими почечными нарушениями.

Метотрексат

Следует соблюдать осторожность при приеме НПВП менее чем за 24 часа до или после приема метотрексата, поскольку в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

Фенитоин

При приеме фенитоина совместно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови по причине ее ожидаемого увеличения.

Циклоспорин и такролимус

Влияние НПВП на синтез простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса. В связи с этим препарат ДИКЛОФЕНАК следует назначать в меньших дозах, чем те, которые назначали бы пациентам, не принимающим циклоспорин или такролимус.

Антибактериальные хинолоны

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов, принимавших одновременно хинолоны и НПВП.

Мифепристон

Учитывая, что НПВП могут снижать эффективность мифепристона, их следует принимать не ранее чем через 8-12 дней после окончания применения мифепристона.

Индукторы CYP2C9

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, с рифампицином), которые могут привести к значительному снижению плазменной концентрации и экспозиции диклофенака.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или развития сердечных пороков и гастрошизиса у плода после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности, однако обобщенные данные являются неубедительными. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии.

Применение диклофенака с 20-й недели и в более поздние сроки беременности вызывает развитие нарушений функции почек у плода, что может привести к уменьшению количества околоплодных вод (олигогидрамниону). Данные неблагоприятные исходы могут наблюдаться вскоре после начала применения препарата и обычно являются обратимыми после прекращения терапии.

Назначение диклофенака в первом и втором триместре беременности возможно только тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. При назначении диклофенака женщинам, планирующим беременность, либо в первый и второй триместр беременности, следует применять

минимальные эффективные дозы в минимально возможный период времени. Начиная с 20-й недели беременности, после применения диклофенака в течение нескольких дней, следует проводить антенатальный мониторинг олигогидрамниона. При обнаружении маловодия, необходимо прекратить прием диклофенака.

На фоне применения ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода возможны следующие отклонения:

- сердечно-легочная токсичность (например, преждевременное закрытие артериального протока плода и гипертензия в системе легочной артерии);
 - дисфункция почек, которая может прогрессировать и перейти в почечную недостаточность у матери и новорожденного;
 - возможно увеличение времени кровотечения – эффект ингибирования агрегации тромбоцитов, возможный даже при применении препарата в очень низких дозах;
 - подавление сократительной активности матки, приводящее к запоздалым или затяжным родам.
- Диклофенак противопоказан для применения в третьем триместре беременности.

Лактация

Как и другие НПВП, диклофенак проникает в материнское молоко в небольшом количестве. В период лечения препаратом ДИКЛОФЕНАК грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

У животных, на основании соответствующих данных, нарушение мужской фертильности не может быть исключено. Применимость этих выводов по отношению к человеку не определена.

Дополнительные исследования показывают, что при повторных пероральных дозах у крыс (> 1 мг/кг массы тела), диклофенак вызывает эффекты, влияющие на фертильность (более низкий уровень тестостерона, а также снижение эпидидимальной и тестикулярной массы в сочетании с гистопатологическими изменениями). Аналогичные эффекты также наблюдались в F1 поколении в дозе $> 1,25$ мг/кг в исследовании двух поколений. У собак ежедневные подкожные дозы диклофенака натрия 2 мг/кг привели к увеличению количества сперматид. Последующие исследования описывают сниженную частоту спариваний у самок крыс после повторной дозы диклофенака $\geq 0,5$ мг/кг. По этой причине влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность не может быть исключено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациентам, у которых во время приема препарата наблюдаются нарушения зрения, головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, не следует управлять транспортными средствами или работать с иными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам, частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Очень редко:</i>	Тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз.
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Редко:</i>	Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, включая артериальную гипотензию и анафилактический шок.

Очень редко:	Ангioneвротический отек (включая отек лица).
Психические нарушения	
Очень редко:	Дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические расстройства.
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	Головная боль, головокружение.
Редко:	Сонливость.
Очень редко:	Парестезия, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройства вкуса, нарушение мозгового кровообращения.
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень редко:	Зрительные нарушения, затуманенность зрения, диплопия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто:	Вертиго.
Очень редко:	Звон в ушах, расстройства слуха.
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто*:	Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди.
Очень редко:	Артериальная гипертензия.
Частота неизвестна:	Синдром Коуниса.
Нарушения со стороны сосудов	
Очень редко:	Васкулит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко:	Астма (включая одышку).
Очень редко:	Пневмониты.
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто:	Тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия.
Редко:	Гастриты, гастроинтестинальное кровотечение, рвота с кровью, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением, стенозом ЖКТ или перфорацией, которая может приводить к перитониту).
Очень редко:	Колиты (в том числе геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит, глоссит, расстройства со стороны пищевода, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	Повышенный уровень трансаминаз.
Редко:	Гепатит, желтуха, расстройства печени.
Очень редко:	Молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	Сыпь.
Редко:	Крапивница.
Очень редко:	Буллезная сыпь, экзема, эритема, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, потеря волос, реакции фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, зуд.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	Задержка жидкости, отеки.
Очень редко:	Острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
<i>Редко:</i>	Отеки.	

*Частота отражает данные длительной терапии с применением высокой дозы (150 мг в сутки).

Описание отдельных нежелательных реакций

Артериотромботические явления

Клинические исследования и данные эпидемиологических исследований указывают на то, что применение диклофенака повышает риск возникновения тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта) особенно при длительном применении или в высоких дозах (150 мг в сутки).

Зрительные нарушения

Нарушения зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные реакции для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможный механизм возникновения заключается в ингибировании синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушают регуляцию кровотока сетчатки, вызывая возможные зрительные нарушения. Если такие нарушения возникают во время лечения диклофенаком, для исключения других возможных причин их возникновения следует провести офтальмологическое обследование.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка.

Типичной клинической картины, характерной для передозировки диклофенака, не существует. Передозировка может сопровождаться такими симптомами, как рвота, желудочно-кишечные кровотечения, диарея, головокружение, звон в ушах или судороги. В случае выраженного отравления возможно развитие острой почечной недостаточности и поражений печени.

Лечение. Лечение острого отравления НПВП состоит в применении поддерживающей и симптоматической терапии. Поддерживающее и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях, как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания. Специальные меры, такие как форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия, вероятно, не окажутся полезными для выведения НПВП, включая диклофенак, поскольку активные вещества таких препаратов в значительной мере связываются с белками плазмы и подвергаются интенсивному метаболизму. Возможен прием активированного угля при потенциально токсической передозировке и проведение желудочной деконтаминации (рвота, промывание желудка) при потенциально угрожающей жизни передозировке.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

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

Код АТХ: M01AB05.

Механизм действия

Диклофенак натрия – вещество нестероидной структуры, которое оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Основной механизм действия диклофенака заключается в торможении биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезисе воспаления, боли и лихорадки.

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

Клиническая эффективность

При ревматических заболеваниях противовоспалительные и анальгетические свойства препарата ДИКЛОФЕНАК обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких симптомов и жалоб, как боль в состоянии покоя и при движении, утренняя скованность, припухлость суставов, а также улучшением функции суставов. При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак быстро облегчает боль (как спонтанную, так и ту, которая возникает при движении) и уменьшает отечность, связанную с воспалением. Проведенные клинические исследования позволили выявить значительный анальгетический эффект препарата при умеренном и сильно выраженном болевом синдроме неревматического генеза. Клинические исследования также показали, что диклофенак способен облегчать боль и снижать выраженность кровопотерь при первичной дисменорее.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

После приема внутрь диклофенак быстро и полностью абсорбируется. Пища сокращает скорость абсорбции, но количество действующего вещества, которое абсорбируется, не изменяется. Поскольку приблизительно половина дозы диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»), площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) после перорального приема или ректального применения составляет примерно половину от площади в случае парентерального введения эквивалентной дозы. После однократного приема диклофенака в дозе 50 мг максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 часа и составляет 1,5 мкг/мл (5 мкмоль/л). Количество абсорбированного действующего вещества линейно пропорционально дозе. В случае соблюдения рекомендованного интервала дозирования кумуляции препарата не наблюдалось.

Распределение

99,7 % диклофенака связывается с протеинами плазмы крови, преимущественно с альбумином (99,4%). Кажущийся объем распределения по расчетам составляет от 0,12 до 0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где достигает максимальных концентраций через 3-6 часов. Через два часа после достижения пиковой концентрации в плазме крови, уровни активного вещества выше в синовиальной жидкости, чем в плазме, и остаются таковыми до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке одной женщины, кормящей грудью. Количество, потребленное младенцем вместе с грудным молоком, эквивалентно дозе 0,03 мг/кг/день.

Биотрансформация

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронирования исходной молекулы, но преимущественно за счет однократного и множественного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси, 5'-гидрокси, 4'5'-дигидрокси и 3'-гидрокси-5'-метокси-диклофенак), большинство из которых конвертируются в глюкуроновые конъюгаты. Два из этих фенольных метаболитов биологически активны, но в меньшей степени, чем диклофенак.

Элиминация

Общий системный клиренс диклофенака из плазмы составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Терминальный период полувыведения из плазмы составляет от 1 до 2 часов. Четыре метаболита, в том числе два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы. Период полувыведения из плазмы одного из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенака значительно более длительный; однако этот метаболит фактически неактивный.

Около 60% принятой дозы препарата выводится с мочой в виде глюкуроновых конъюгатов исходной молекулы и метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуроновые конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизменного соединения, оставшаяся часть выводится в виде метаболитов с желчью.

Особые группы пациентов

Значительных различий во всасывании, метаболизме или выведении препарата в зависимости от возраста пациентов не наблюдалось. Однако у некоторых пожилых пациентов 15-минутная внутривенная инфузия приводила к росту концентрации в плазме на 50% по сравнению с молодыми пациентами.

У пациентов с нарушением функции почек накопление неизмененного действующего вещества не предполагается исходя из кинетики разовой дозы, если придерживаться обычной схемы приема. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин расчетные концентрации гидроксиметаболитов в плазме крови приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Однако в итоге метаболиты выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени параметры кинетики и метаболизма диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности с острыми и многократными дозами, а также исследования генотоксичности, мутагенности и канцерогенности диклофенака не выявили каких-либо доказательств особой опасности для человека в предполагаемых терапевтических дозах.

Повышенная частота лимфом (тимус) у мышей и подкажжных фибром, фиброаденом (молочная железа) или С-клеточных аденом (щитовидная железа) у крыс находилась в пределах исторического контрольного диапазона лаборатории для используемой линии животных, такое повышение считается случайным.

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождались нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на обезьянах. Предположительно, это вторичные реакции на язвы желудочно-кишечного тракта. В двухлетнем исследовании у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических окклюзий сосудов в сердце.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро: кукурузный крахмал, лактоза моногидрат, тальк, магния стеарат.

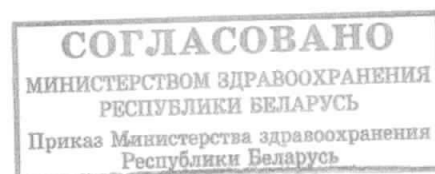
Оболочка: целлюлозы ацетат фталат, тальк, титана диоксид, полиэтиленгликоль, этилацетат, хинолиновый желтый (E 104) (дозировка 25 мг), апельсиновый желтый (E 110) (дозировка 50 мг).

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности.

3 года.



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

25 мг, таблетки, покрытые оболочкой: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке. По 30 таблеток в полимерные банки для упаковки лекарственных препаратов. Уплотнительное средство – вата медицинская. Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку из картона коробочного (пачку).

50 мг, таблетки, покрытые оболочкой: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке. По 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке. По 20 таблеток в полимерные банки для упаковки лекарственных препаратов. Уплотнительное средство – вата медицинская. Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку из картона коробочного (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

6.7 Порядок отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, тел.: +375 (1770) 5-93-59

E-mail: mail@pharmland.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА