

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ, 25 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диклофенак натрия.

Каждая таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит 25 мг диклофенака натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахар белый, лактоза моногидрат, апельсиновый желтый (Е-110).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой от желто-оранжевого до темно-оранжевого цвета, с двояковыпуклой поверхностью. На поперечном разрезе видно ядро белого цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний: ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, спондилоартриты, болевые синдромы с локализацией в позвоночнике; внесуставной ревматизм; острая подагра;
- 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 сведены к минимуму при использовании самой низкой эффективной дозы в течение минимального периода, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел 4.4).

Для взрослых рекомендованная начальная суточная доза составляет 100-150 мг, разделенная на 2-3 приема.

В легких случаях заболевания, как и при долгосрочной терапии, обычно достаточно назначения 75-100 мг. При необходимости облегчения ночной боли и утренней скованности дополнительно к приему лекарственного препарата днем назначают диклофенак в форме суппозиторий ректальных перед сном. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 150 мг.

При первичной дисменорее суточную дозу подбирают индивидуально, и в целом она составляет 50-150 мг. Начальная доза может составлять 50-100 мг, но при необходимости ее можно в течение нескольких менструальных циклов увеличить, но не более чем до 200 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

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы

Прием препарата Диклофенак-натрий у пациентов с имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы или неконтролируемой гипертонией, как правило, не рекомендуется. При необходимости у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой гипертонией или наличием значительных факторов риска развития сердечно-сосудистых явлений препарат следует применять только после тщательной оценки, а при продолжительности терапии более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста корректировка начальной дозы обычно не требуется. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Прием препарата у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м²) противопоказан (см. раздел 4.3.).

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось, конкретные рекомендации по корректировке дозы препарата дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата Диклофенак-натрий у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Прием препарата у пациентов с нарушением функции печени противопоказан (см. раздел 4.3). Специальных исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось, конкретные рекомендации по корректировке дозы препарата дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата Диклофенак-натрий у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

Дети

Прием препарата Диклофенак-натрий у детей противопоказан.

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, предпочтительно до еды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), диклофенак натрий противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух;
- активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация;
- воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит);
- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²);
- прием диклофенака противопоказан пациентам с установленной застойной сердечной недостаточностью (NYHA II-IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий или цереброваскулярными заболеваниями;
- диклофенак противопоказан для уменьшения болей в периоперационном периоде в случае операции аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения);
- беременность в сроке 20 недель и более (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, желудочно-кишечные язвы, кровотечения или перфорации могут возникнуть в любой период времени в течение лечения, как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе предупредительных симптомов. Нежелательные реакции можно уменьшить, применяя как можно более низкую эффективную дозу в течение наиболее короткого периода времени.

Для некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 в плацебо-контролируемых исследованиях было показано повышение риска тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Пока неизвестно, коррелирует ли этот риск напрямую с селективностью ЦОГ-1/ЦОГ-2 отдельных НПВП. Поскольку в настоящее время отсутствуют сопоставимые данные клинических исследований по длительной терапии диклофенаком в максимальных дозах, нельзя исключить аналогичный повышенный риск. Пациенты с диагностированной ишемической болезни сердца, цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями периферических артерий или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) должны принимать диклофенак только после тщательной оценки соотношения пользы и риска в минимально эффективной дозе в течение как можно более короткого периода времени.

У некоторых пациентов, при применении НПВП, включая диклофенак, наблюдались задержка жидкости, отеки и/или артериальная гипертензия, следовательно, диклофенак следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции сердца или почек, получающих диуретики или ингибиторы АПФ, а также у пациентов с повышенным риском гиповолемии.

У пациентов пожилого возраста подобные осложнения могут иметь серьезные последствия. При развитии у пациентов, принимающих препарат Диклофенак-натрий, кровотечений или изъязвлений ЖКТ препарат следует отменить.

Кожные реакции

При приеме НПВП, включая диклофенак, очень редко сообщалось о тяжелых, иногда с летальным исходом, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.8). Наибольшие высокий риск и частота развития тяжелых кожных реакций отмечались в начале лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, принимающих препарат, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности препарат следует отменить.

Аллергические реакции

Как и другие НПВП, диклофенак может в редких случаях вызывать аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе у пациентов, ранее не принимавших диклофенак.

Были получены сообщения о случаях развития синдрома Коуниса у пациентов, получавших диклофенак. Синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром) — это группа сердечно-сосудистых симптомов, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции, связанных со спазмом коронарных артерий, которая может привести к инфаркту миокарда.

Маскирование признаков инфекционного процесса

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

Меры предосторожности

Следует избегать одновременного приема препарата с системными НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ввиду возможности развития аддитивных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность при приеме диклофенака у пациентов пожилого возраста по основным медицинским показаниям. В частности, рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу у ослабленных пожилых людей или у пациентов с низкой массой тела.

Респираторные эффекты (астма в анамнезе)

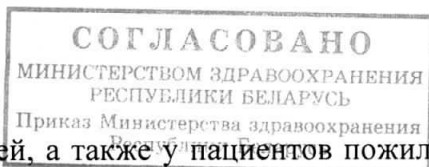
У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких (особенно если они связаны с аллергическими ринитоподобными симптомами), реакции на НПВП, такие как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница, встречается более часто. Поэтому в отношении таких пациентов рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Желудочно-кишечные эффекты

Как и для всех НПВП, включая диклофенак, при назначении препарата Диклофенак-натрия необходима особая осторожность и тщательное медицинское наблюдение за пациентами с симптомами нарушений ЖКТ или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию (см. раздел 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 пациентов пожилого возраста.

Для снижения риска токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе,

0311Б-2019



особенно, осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения лекарственных препаратов, содержащих малые дозы ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пациентам пожилого возраста, необходимо сообщать врачу обо всех необычных симптомах со стороны брюшной полости (особенно в случае кровотечения).

Рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, получающим сопутствующие препараты, которые могут увеличить риск изъязвления или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.5).

Применение НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском несостоятельности анастомозов в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата Диклофенак-натрий после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется осторожность и тщательное медицинское наблюдение.

Гепатобилиарные эффекты

При назначении диклофенака пациентам с нарушениями функции печени необходимо тщательное медицинское наблюдение, поскольку их состояние может ухудшиться (см. раздел 4.8).

Во время приема препарата, также, как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Данная реакция очень часто наблюдалась при применении диклофенака в клинических исследованиях (примерно у 15% пациентов), но редко сопровождалась клиническими симптомами. В большинстве случаев рост находился в пограничном диапазоне. Часто (2,5%) наблюдалось умеренное повышение (≥ 3 - < 8 х от верхней границы нормы), в то время как значительное повышение (≥ 8 х от верхней границы нормы) оставалось в диапазоне приблизительно 1%. В вышеупомянутых исследованиях клинически выраженное поражение печени наблюдалось в 0,5% случаев с повышением уровня печеночных ферментов. Повышение уровня ферментов обычно было обратимым после отмены препарата.

Как и при приеме других НПВП, при длительной терапии препаратом Диклофенак-натрий показано регулярное исследование функции печени.

При сохранении и прогрессировании нарушений функции печени или возникновении признаков заболеваний печени или других симптомов (например, эозинофилии, сыпи), прием препарата необходимо отменить.

Кроме повышения уровня ферментов печени, сообщалось о редких случаях тяжелых реакций со стороны печени, включая желтуху и молниеносный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность, 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 препарата Диклофенак-натрия пациентам печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы острой порфирии.

Воздействие на почки

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока при длительной

терапии высокими дозами НПВП, включая диклофенак, часто (1–10%) возникают отеки и артериальная гипертензия. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с нарушением функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, пациентам пожилого возраста, пациентам, получающих одновременно диуретические препараты или препараты, которые могут существенно повлиять на функцию почек, а также пациентов, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств (см. раздел 4.3). В таких случаях во время применения препарата Диклофенак-натрий в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

Сердечно-сосудистые эффекты

Терапия НПВП, в том числе диклофенаком, в особенности длительная терапия и терапия с приемом высоких доз, может быть ассоциирована с небольшим возрастанием риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт).

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, сердечная недостаточность, диагностированная ишемическая болезнь сердца, заболеваниями периферических артерий) или неконтролируемой артериальной гипертензией применение препарата не рекомендуется.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, неконтролируемой артериальной гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) диклофенак следует принимать только после тщательной оценки. При длительной терапии (более 4 недель) суточная доза диклофенака у таких пациентов не должна превышать 100 мг.

Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при длительном приеме 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 оценку эффективности лечения и потребности пациента в симптоматической терапии, особенно в тех случаях, когда ее продолжительность составляет более 4 недель. Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боли в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении первых симптомов.

Гематологические эффекты

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу и сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей, фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Препарат Диклофенак-натрий содержит краситель апельсиновый желтый (Е-110), который

может вызывать аллергические реакции. В связи с наличием данного красителя применение препарата у детей противопоказано.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались при применении препарата Диклофенак-натрий и/или других лекарственных форм диклофенака.

Выявленные взаимодействия

Индукторы изофермента CYP2C9

Следует соблюдать осторожность при приеме диклофенака одновременно с индукторами изофермента CYP2C9 (например, рифампицин), поскольку это может привести к значительному уменьшению концентрации диклофенака в плазме крови и уменьшению его экспозиции.

Ингибиторы изофермента CYP2C9

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме диклофенака и ингибиторов изофермента CYP2C9 (например, вориконазол) из-за возможного увеличения максимальной концентрации диклофенака в плазме крови и его экспозиции.

Влияние препарата Диклофенак-натрий на другие лекарственные препараты

Литий

При одновременном приеме диклофенак может повышать концентрацию лития в плазме. Рекомендуются контролировать уровень лития в плазме крови.

Дигоксин

При одновременном приеме диклофенак может повышать концентрацию дигоксина в плазме. Рекомендуются контролировать уровень дигоксина в плазме крови.

Диуретики и антигипертензивные препараты

При одновременном применении с диуретиками и антигипертензивными препаратами (например, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента - АПФ) диклофенак может снижать их гипотензивное действие. Поэтому у пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном применении диклофенака и диуретиков или антигипертензивных препаратов следует регулярно измерять артериальное давление. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, и следует уделять внимание мониторингу функции почек в начале комбинированной терапии и регулярно после этого, особенно с диуретиками и ингибиторами АПФ из-за увеличения риска нефротоксичности (см. раздел 4.4).

Циклоспорин и такролимус

Как и другие НПВП, диклофенак может усилить нефротоксичность циклоспорина и такролимуса из-за влияния на синтез простагландинов в почках. Поэтому его следует принимать в более низких дозах, чем у пациентов, не применяющих циклоспорин или такролимус.

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в плазме, поэтому данный показатель следует регулярно контролировать (см. раздел 4.4).

Антибиотики хинолонового ряда

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов, получавших одновременно производные хинолона и НПВП.

Ожидаемые взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Другие НПВП и кортикостероиды

Одновременное применение диклофенака с другими системными НПВП или кортикостероидами может повысить частоту нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты и антитромботические средства

Рекомендуется применять с осторожностью, так как одновременное применение может увеличить риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Хотя в клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, существуют отдельные сообщения о повышении риска кровотечения у пациентов, принимавших одновременно диклофенак и антикоагулянты. Поэтому за такими пациентами рекомендуется тщательное наблюдение.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, с СИОЗС может увеличить риск развития желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.4).

Антидиабетические препараты

В клинических исследованиях установлено, что возможно одновременное применение диклофенака и гипогликемических препаратов без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи развития как гипогликемии, так и гипергликемии, при которых требуется коррекция дозы гипогликемических препаратов на фоне применения диклофенака. По этой причине рекомендован мониторинг уровня глюкозы в крови в качестве меры предосторожности во время сопутствующей терапии.

Получены отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном применении диклофенака с метформинном, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Метотрексат

Следует соблюдать осторожность при приеме НПВП, включая диклофенак, 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 одновременном применении фенитоина и диклофенака необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного воздействия.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно влиять на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, пороков сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии.

Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к увеличению потери плода в пред- и постимплантационных период развития эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы (см. раздел 5.3).

Назначение диклофенака в первом и втором триместрах 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.

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) и, в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденных. Данные нежелательные реакции могут наблюдаться в среднем уже через несколько дней или недель после применения диклофенака, хотя в

редких случаях сообщалось о развитии маловодия уже через 48 часов после начала применения НПВП. Во многих случаях, но не во всех, уменьшение амниотической жидкости было обратимым после прекращения лечения. При длительном периоде маловодия могут развиваться осложнения, включая контрактуры конечностей и задержку созревания легких. В пострегистрационный период сообщалось о случаях нарушения функции почек у новорожденных, требующих проведения инвазивных процедур, таких как обменное переливание крови или диализ.

При применении во втором триместре беременности отмечалось сужение артериального протока, которое в большинстве случаев было обратимым после прекращения лечения.

При применении НПВП более 48 часов следует рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования околоплодных вод и сердца плода. При развитии маловодия или сужения артериального протока, следует прекратить применение НПВП и продолжить наблюдение в соответствии с установленными клиническими протоколами.

Все ингибиторы синтеза простагландинов, в том числе диклофенак, при применении в течение третьего триместра беременности могут оказывать следующее влияние:

- на плод:
 - сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией, см. раздел 5.3);
 - нарушение функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с развитием олигогидрамниона.
- на мать и новорожденного:
 - возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегационный эффект, который может возникнуть даже при применении в очень низких дозах;
 - угнетение сокращений матки, приводящее к задержке или увеличению длительности родового акта.

В связи с вышеуказанным препарат противопоказан к применению с 20-й недели беременности.

Кормление грудью

Как и другие НПВП, диклофенак в незначительном количестве проникает в грудное молоко, препарат не следует принимать в период грудного вскармливания во избежание нежелательного влияния на ребенка. При необходимости применения препарата у женщины в этот период грудное вскармливание прекращают.

Фертильность

Как и другие НПВП, диклофенак может влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать препарат женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассматривать целесообразность отмены препарата Диклофенак-натрий.

У животных, на основании соответствующих данных, нарушение мужской фертильности не может быть исключено (см. раздел 5.3). Актуальность этих результатов для человека не определена.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых во время приема препарата Диклофенак-натрий наблюдаются нарушения зрения, головокружение, сонливость, нарушение со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая гипотонию и шок).

Очень редко: ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические нарушения

Очень редко: дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотическое расстройство.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Редко: сонливость.

Очень редко: парестезия, нарушение памяти, судороги, беспокойство, тремор, асептический менингит, дисгевзия, нарушения мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: нарушение зрения, ухудшение зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Очень редко: звон в ушах, нарушения слуха.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто*: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди.

Частота неизвестна: синдром Коуниса.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипертензия.

Очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: астма (включая одышку).

Очень редко: пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита.

Редко: гастрит, желудочно-кишечные кровотечения, кровавая рвота, геморрагическая диарея, мелена, язва желудочно-кишечного тракта (с или без кровотечения, желудочно-кишечного стеноза или перфорации, которая может привести к перитониту).

Очень редко: колиты (в том числе геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит, глоссит, заболевания пищевода, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.

Диклофенак может вызывать хронические воспалительные состояния с образованием псевдомембран и стриктур в нижней части кишечника (тонкая и толстая кишка).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение уровня трансаминаз.

Редко: гепатит, желтуха, нарушение функции печени.

Очень редко: молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь.

Редко: крапивница.

Очень редко: буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром

Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алопеция, реакции фоточувствительности, пурпура, пурпура Геноха-Шенлейна, зуд.

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: задержка жидкости, отеки.

Очень редко: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: отек.

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

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) (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушение зрения, такие как ухудшение зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные реакции для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможным механизмом развития таких расстройств является ингибирование синтеза простагландинов и других сопутствующих веществ, что изменяет регуляцию кровотока в сетчатке, которое проявляется потенциальными зрительными расстройствами. При развитии таких симптомов на фоне терапии диклофенаком следует рассмотреть возможность офтальмологического обследования для исключения каких-либо других причин.

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 сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Симптомы

Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенаком отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы, как рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, шум в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение

Лечение острого отравления НПВП состоит, в первую очередь, в поддерживающих мерах

и симптоматическом лечении. При таких осложнениях как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны ЖКТ и угнетение дыхания, следует применять поддерживающие меры и симптоматическое лечение.

Специальные меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия являются неэффективными из-за высокого уровня связывания НПВП с белками плазмы.

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: Противовоспалительные и противоревматические препараты. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ: M01AB05.

Механизм действия

Препарат содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, оказывающее выраженное противоревматическое, противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Основным механизмом действия диклофенака, установленным в исследованиях, считается торможение биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки.

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при применении у человека, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Клиническая эффективность

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее свойства препарата обеспечивают клинический эффект, характеризующийся значительным уменьшением выраженности таких симптомов, как боль в покое и при движении, утренняя скованность и припухлость суставов, а также улучшением функционального состояния.

При посттравматических и послеоперационных воспалительных явлениях диклофенак натрия быстро купирует боль (как спонтанную, так и возникающую при движении), уменьшает воспалительный отек и отек послеоперационной раны.

Диклофенак натрия оказывает выраженный анальгетический эффект при умеренной и сильной боли неревматического происхождения.

Также установлено, что диклофенак натрия способен уменьшать болевые ощущения и снижать кровопотерю при первичной дисменорее.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь диклофенак натрия быстро и полностью абсорбируется. Всасывание проходит быстро, однако его начало может быть отсрочено из-за наличия у таблетки кишечнорастворимой оболочки. После однократного приема диклофенака в дозе 50 мг максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 часа и составляет 1,5 мг/мл (5 мкмоль/л). В случае приема таблетки препарата во время или после еды, прохождение ее через желудок замедляется (по сравнению с приемом натошак), но количество всасываемого диклофенака не изменяется. Количество всасываемого действующего вещества находится в прямой зависимости от величины дозы препарата.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови - 99,7 %, преимущественно с альбумином (99,4%). Кажущийся объем распределения составляет 0,12–0,17 л/кг.

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составляет 3–6 часов. Через 2 часа после достижения максимальной концентрации в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости выше, чем в плазме крови, и ее значения остаются более высокими на протяжении периода времени до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низких концентрациях (100 нг/мл) в грудном молоке одной из кормящих матерей. Предполагаемое количество диклофенака, попадающего с грудным молоком в организм ребенка эквивалентно 0,03 мг/кг/сутки.

Биотрансформация

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но, преимущественно, путем однократного и множественного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5'-гидрокси-, 4',5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака), большинство из которых превращается в глюкуроновые конъюгаты. Два фенольных метаболита являются биологически активными, но в гораздо меньшей степени, чем диклофенак.

Элиминация

Общий системный клиренс диклофенака из плазмы составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение \pm стандартное отклонение). Конечный период полувыведения составляет 1–2 часа. Четыре метаболита, в том числе два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы от 1 до 3 часов. Один из метаболитов, 3'-гидрокси-, 4'-метоксидиклофенак, имеет более длительный период полувыведения, однако этот метаболит полностью неактивен. Около 60 % дозы выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов неизмененного действующего вещества, а также в виде метаболитов, большинство из которых тоже представляют собой глюкуроновые конъюгаты. В неизменном виде выводится менее 1 % диклофенака. Оставшаяся часть выводится в виде метаболитов с желчью.

Линейность (нелинейность)

Концентрация диклофенака в плазме крови линейно зависит от величины применяемой дозы.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст

Всасывание, метаболизм и выведение диклофенака не зависят от возраста.

Пациенты с заболеваниями печени

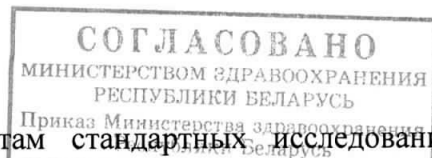
У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели фармакокинетики диклофенака аналогичны таковым у пациентов с сохранной функцией печени.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении рекомендованного режима дозирования кумуляции неизмененного действующего вещества не отмечается. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин расчетные равновесные концентрации гидроксиметаболитов диклофенака примерно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев, при этом метаболиты выводятся исключительно с желчью.

5.3. Данные доклинической безопасности

03 11 Б - 2019



В доклинических данных, полученных по результатам фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, а также исследований генотоксичности, мутагенности и канцерогенности, не выявили каких-либо доказательств особой опасности для человека в предполагаемых терапевтических дозах.

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

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождалась нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на обезьянах. Предполагается, что это вторичные реакции по отношению к язвам, наблюдаемым в желудочно-кишечном тракте. В ходе двухлетнего исследования у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических сосудистых окклюзий в сердце.

Репродуктивная токсичность

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 и снижение массы придатка яичка и яичек в связи с гистопатологическими изменениями). Аналогичные эффекты также наблюдались в поколении F1 после доз $\geq 1,25$ мг/кг в исследовании с участием 2 поколений. У собак ежедневное подкожное введение диклофенака натрия в дозе 2 мг/кг приводило к увеличению количества сперматид. Дальнейшие исследования описывают снижение частоты спариваний у самок крыс после повторного введения диклофенака в дозе $\geq 0,5$ мг/кг. По этой причине нельзя исключать влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность.

Диклофенак проникает через плацентарный барьер у грызунов. Введение НПВП (включая диклофенак) подавляло овуляцию у кроликов, имплантацию и плацентацию у крыс, а также приводило к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. У крыс токсичные для матери дозы диклофенака были связаны с дистоцией, продлением беременности, снижением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития. Минимальное воздействие диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также на закрытие артериального протока внутриутробно являются фармакологическими эффектами этого класса ингибиторов синтеза простагландинов (см. разделы 4.3 и 4.6).

В исследовании на мышьях тератогенность (волчья пасть) наблюдалась при дозе токсичности для материнского организма 4 мг/кг. У крыс и кроликов дозы до уровня материнской токсичности не вызвали материнской токсичности. Единственными изменениями, наблюдаемыми в ходе этих исследований, были задержка окостенения и снижение веса плода в исследовании на кроликах.

При дозах, токсичных для матери, наблюдалось нарушение перинатального и постнатального развития потомства (фертильность, см. выше, а также масса тела при рождении и задержка постнатального роста).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сахар белый

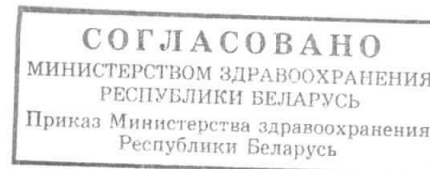
Лактоза моногидрат

Повидон К-25

Кальция стеарат

НД РБ

03 11 Б-2019



Картофельный крахмал
Акрил-из 93А*
Триэтилцитрат
Состав Акрил-из 93А*
Метакриловой кислоты сополимер
Тальк
Титана диоксид
Кремния диоксид коллоидный безводный
Натрия бикарбонат
Апельсиновый желтый Е-110
Оксид железа желтый Е-172
Натрия лаурилсульфат.

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 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

Одну или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 декабря 1998 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

03 11 Б - 20 19

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата **Диклофенак-натрий** доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно- коммуникационной сети «Интернет» <https://rceth.by>.