

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ДИКЛОФЕНАК

Торговое наименование: Диклофенак

Международное непатентованное наименование: диклофенак

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав:

Одна таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит:

действующее вещество: диклофенак натрия 50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, повидон-К30, натрия лаурилсульфат, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; оболочка: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер, макрогол 6000, тальк, титана диоксид Е 171 СІ 77891, краситель солнечный закат желтый [Е110].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой оранжевого цвета, на изломе от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), производное фенилуксусной кислоты. Диклофенак обладает противовоспалительным, обезболивающим, антиагрегантным и жаропонижающим действием. Незбирательно угнетая циклооксигеназу 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления. Наиболее эффективен при болях воспалительного характера.

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее действие диклофенака способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов, что улучшает функциональное состояние сустава. При травмах, в послеоперационном периоде диклофенак уменьшает болевые ощущения и воспалительный отек.

Фармакокинетика

Абсорбция – быстрая и полная, пища замедляет скорость абсорбции на 1–4 часа и снижает максимальную концентрацию (C_{max}) на 40%. После перорального приема 50 мг максимальная концентрация (C_{max}) – 1,5 мкг/мл достигается через – 2-3 ч. Концентрация в плазме находится в линейной зависимости от величины вводимой дозы.

Изменения фармакокинетики диклофенака на фоне многократного введения не отмечается. Не кумулирует при соблюдении рекомендуемого интервала между приемами.

Биодоступность – 50%. Связь с белками плазмы – более 99% (большая часть связывается с альбуминами). Проникает в синовиальную жидкость; C_{max} в синовиальной жидкости наблюдается на 2-4 ч позже, чем в плазме. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из синовиальной жидкости 3-6 ч (концентрация активного вещества в синовиальной жидкости через 4-6 ч после введения препарата выше, чем в плазме, и остается выше еще в течение 12 ч). Взаимосвязь концентрации препарата в синовиальной жидкости с клинической эффективностью препарата не выяснена.

Метаболизм: 50% активного вещества подвергается метаболизму во время «первого прохождения» через печень. Метаболизм происходит в результате многократного или однократного гидроксирования и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. Фармакологическая активность метаболитов ниже, чем диклофенака.

Системный клиренс составляет около 260 ± 50 мл/мин, объем распределения – 550 мл/кг. $T_{1/2}$ из плазмы составляет в среднем около 2,5 часа. 65% введенной дозы выводится в виде метаболитов почками; менее 1% выводится в неизменном виде, остальная часть дозы выводится в виде метаболитов с желчью.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин) увеличивается выведение метаболитов с желчью, при этом увеличения их концентрации в крови не наблюдается.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени фармакокинетические параметры диклофенака не изменяются.

Диклофенак проникает в грудное молоко.

Показания к применению

Симптоматическое лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева); подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в том числе с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит).

Препарат снимает или уменьшает боль и воспаление в период лечения, при этом не влияет на прогрессирование заболевания.

Болевой синдром слабой или умеренной выраженности: невралгия, миалгия, люмбоишиалгия, посттравматический болевой синдром, сопровождающийся воспалением, послеоперационная боль, головная боль, мигрень, альгодисменорея, аднексит, проктит, зубная боль.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу (в т.ч. к др. НПВП) или вспомогательным компонентам;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе);
- Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения;
- Период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- III триместр беременности, период грудного вскармливания;
- Подтвержденная хроническая сердечная недостаточность (II-IV функционального класса по классификации NYHA);
- Ишемическая болезнь сердца;
- Поражение периферических артерий или цереброваскулярные нарушения;
- Нарушения кровотечения, нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия);
- Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек;
- Подтвержденная гиперкалиемия;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

(препарат содержит лактозу).

- Детский возраст до 15 лет.

С осторожностью

Анемия, бронхиальная астма, подтвержденная хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA, артериальная гипертензия, отечный синдром, печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), дислипидемия, гиперлиппротеинемия, сахарный диабет, курение, воспалительные заболевания кишечника, состояние после обширных хирургических вмешательств, индуцируемая порфирия, дивертикулит, системные заболевания соединительной ткани, беременность I-II триместр.

Анамнестические данные о развитии язвенного заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания.

Одновременная терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

У пациентов с сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки полости носа (в т.ч. с носовыми полипами), хронической обструктивной болезнью легких, хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно ассоциированными с аллергическими ринитоподобными симптомами), с аллергией на другие лекарственные препараты, у пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей крови применять диклофенак следует с осторожностью.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Недостаточно данных о безопасности применения диклофенака у беременных женщин. Поэтому назначать диклофенак в I и II триместрах беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Диклофенак, как и другие ингибиторы синтеза простагландинов, противопоказан в последние 3 месяца беременности (возможно подавление сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Диклофенак попадает в небольших количествах в грудное молоко. Для предотвращения нежелательного влияния на ребенка, препарат не следует назначать кормящим женщинам.

При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

У всех пациентов, получающих диклофенак, следует применять его в минимальной эффективной дозе в течение максимально короткого времени, требуемого для уменьшения выраженности симптомов.

Внутрь, не разжевывая, во время или после еды, запивая достаточным количеством воды. Взрослым и подросткам с 15 лет – по 50 мг 2-3 раза в сутки. При достижении оптимального терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают и переходят на поддерживающее лечение в дозе 50 мг/сут. Максимальная суточная доза – 150 мг.

Побочное действие

Критерии оценки частоты побочных реакций: очень часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - эпигастральная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, метеоризм, анорексия; редко - гастрит, проктит, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рвота с кровью, мелена, диарея с примесью крови), язвы ЖКТ (с или без кровотечения или перфорации); очень редко - стоматит, глоссит, эзофагит, неспецифический геморрагический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона, возникновение диафрагмоподобных стриктур в кишечнике, запор, панкреатит; частота неизвестна – ишемический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности aminotрансфераз; редко - гепатит, желтуха, нарушение функции печени; очень редко - молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; редко - сонливость; очень редко - нарушение чувствительности, в т.ч. парестезии, расстройства памяти, тремор, судороги, тревога, цереброваскулярные нарушения, асептический менингит.

Нарушения психики: очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, ночные «кошмары», раздражительность, психические нарушения.

Нарушения со стороны органов чувств: часто - вертиго; очень редко - нарушение зрения (затуманивание зрения, диплопия), нарушение слуха, шум в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая и апластическая анемия, агранулоцитоз, эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая выраженное снижение артериального давления (АД) и шок; очень редко - ангионевротический отек (в т.ч. лица).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - ощущение сердцебиения, боль в груди, повышение артериального давления, васкулит, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – обострение бронхиальной астмы, кашель, отек гортани; очень редко - пневмонит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь; редко - крапивница; очень редко - буллезные высыпания, экзема, в т.ч. мультиформная и синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, эксфолиативный дерматит, зуд, выпадение волос, фотосенсибилизация, пурпура, в т.ч. аллергическая.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – отек.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, кровотечение из ЖКТ, диарея, головокружение, головная боль, шум в ушах, судороги, снижение АД, угнетение дыхания, при значительной передозировке – острая почечная недостаточность, гепатотоксическое действие.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, направленная на устранение артериальной гипотензии, нарушения функции почек, судорог, поражения ЖКТ, угнетения дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ малоэффективны (в связи со значительной связью с белками и интенсивным метаболизмом).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты лития, дигоксин: диклофенак может повышать концентрации лития и дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг концентрации лития и дигоксина в плазме при одновременном применении с диклофенаком.

Метотрексат: необходима осторожность при назначении диклофенака менее чем за 24 ч до или через 24 ч после приема метотрексата, т.к. в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

Циклоспорин: влияние диклофенака на синтез простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина. Поэтому применяемые дозы диклофенака должны быть ниже, чем у пациентов, не применяющих циклоспорин.

Диуретические и гипотензивные препараты: диклофенак может снижать гипотензивное действие диуретических и гипотензивных препаратов (например, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента - АПФ). Пациентам, особенно пожилого возраста, эти комбинации необходимо назначать с осторожностью и регулярно контролировать артериальное давление. Пациенты должны быть адекватно гидратированы. После начала и периодически во время лечения, особенно при одновременном назначении диуретических средств и ингибиторов АПФ, необходимо контролировать функцию почек из-за повышенного риска нефротоксичности.

Препараты, способные вызывать гиперкалиемию: одновременное применение диклофенака с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может приводить к повышению концентрации калия в сыворотке крови (в случае применения такой комбинации лекарственных средств данный показатель следует регулярно контролировать).

Антибактериальные средства – производные хинолона: имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов, получавших одновременно хинолоновые производные и диклофенак.

Антикоагулянты и антиагреганты: необходимо с осторожностью комбинировать диклофенак с препаратами этих групп из-за риска развития кровотечений. Хотя в клинических исследованиях не было установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, существуют отдельные сообщения о повышении риска кровотечений у пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов. Поэтому, в случае такого сочетания лекарственных средств рекомендуется регулярное и тщательное наблюдение за пациентами. Как и другие НПВП диклофенак в высоких дозах может обратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию диклофенака в крови.

НПВП и кортикостероиды: одновременное системное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может увеличивать частоту возникновения побочных эффектов (в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное

применение диклофенака и препаратов из группы СИОЗС повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Гипогликемические препараты: в клинических исследованиях установлено, что при совместном применении диклофенак не влияет на эффективность гипогликемических препаратов. Однако, известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях как гипогликемии, так и гипергликемии, что требовало изменения дозы гипогликемических препаратов во время терапии диклофенаком. Поэтому во время совместного применения диклофенака и гипогликемических препаратов рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы крови.

Фенитоин: при одновременном применении фенитоина и диклофенака необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного воздействия.

Такролимус: возможно повышение нефротоксичности при одновременном применении с диклофенаком.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота и пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Влияние диклофенака на синтез простагландинов в почках может усиливать токсическое действие *препаратов золота*. Одновременное применение с *этанолом, колхицином, кортикотропином* и *препаратами зверобоя продырявленного* повышает риск развития кровотечений в желудочно-кишечном тракте.

Мощные ингибиторы изофермента CYP2C9: следует соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака и мощных ингибиторов изофермента CYP2C9 (таких как вориконазол) из-за возможного увеличения концентрации диклофенака в сыворотке крови и усиления системного действия.

Особые указания

С целью уменьшения риска возникновения нежелательных явлений препарат следует применять в наименьшей эффективной дозе в течение наиболее короткого периода, необходимого для облегчения симптомов.

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

У пациентов со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипотеинемия, сахарный диабет и

курение) лечение препаратами, содержащими диклофенак, следует начинать только после тщательного обследования и анализа.

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении препарата пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, гипертонической болезнью, пожилым пациентам, пациентам, принимающим диуретики или другие препараты, влияющие на почечную функцию, а также пациентам, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после обширного хирургического вмешательства). Если в таких случаях назначают диклофенак, рекомендуют в качестве меры предосторожности контролировать функцию почек. После прекращения терапии препаратом обычно отмечается нормализация показателей почечной функции до исходных значений.

При применении диклофенака отмечались такие явления как кровотечения или изъязвления/перфорации желудочно-кишечного тракта, в ряде случаев со смертельным исходом. Данные явления могут возникнуть в любое время при применении препарата у пациентов с наличием или отсутствием предшествующих симптомов и серьезными желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе или без них. У пациентов пожилого возраста подобные осложнения могут иметь серьезные последствия. При развитии у пациентов, получающих диклофенак, кровотечений или изъязвлений желудочно-кишечного тракта препарат следует отменить. Для снижения риска токсического действия на желудочно-кишечный тракт следует применять препарат в минимальной эффективной дозе в течение максимально короткого времени, в особенности это касается пациентов с язвенным поражением ЖКТ, особенно осложненным кровотечением или перфорацией в анамнезе, а также пожилых пациентов.

Пациентам с повышенным риском развития желудочно-кишечных осложнений, а также получающим терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты или другими лекарственными средствами, способными увеличить риск поражения желудочно-кишечного тракта, следует принимать гастропротекторы.

Пациентам с поражением ЖКТ в анамнезе, особенно пожилым, следует сообщать врачу обо всех симптомах со стороны пищеварительной системы.

При проведении длительной терапии необходимо контролировать функцию печени, картину периферической крови, анализ кала на скрытую кровь.

При длительном применении диклофенака может отмечаться повышение активности одного или нескольких «печеночных» ферментов. При сохранении и прогрессировании нарушений печеночной функции или возникновении признаков заболеваний печени или

других симптомов (например, эозинофилии, сыпи и пр.) прием препарата необходимо отменить. Следует иметь в виду, что гепатит на фоне применения диклофенака может развиваться без продромальных явлений.

Осторожность необходимо соблюдать при применении диклофенака у пациентов с печеночной порфирией, поскольку препарат может провоцировать приступы порфирии.

Диклофенак может обратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов, поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза при длительном применении необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (в т.ч. с носовыми полипами), хронической обструктивной болезнью легких, хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно ассоциированными с аллергическими ринитоподобными симптомами), а также у пациентов с аллергией на другие лекарственные препараты (сыпь, зуд, крапивница) при назначении диклофенака следует соблюдать особую осторожность (готовность к проведению реанимационных мероприятий).

При применении диклофенака очень редко сообщалось о тяжелых, в ряде случаев со смертельным исходом, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Наибольшие риск и частота развития тяжелых дерматологических реакций отмечались в первый месяц лечения диклофенаком. При развитии у пациентов, получающих препарат, первых признаков кожной сыпи, поражения слизистых оболочек или других симптомов гиперчувствительности диклофенак должен быть отменен.

Противовоспалительное действие НПВП, в том числе диклофенака, может затруднять диагностику инфекционных процессов.

В связи с отрицательным действием на фертильность, женщинам, планирующим беременность, препарат применять не рекомендуется. У пациенток с бесплодием (в т.ч. проходящих обследование) рекомендуется отменить препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения диклофенака возникают зрительные нарушения, головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, не следует управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 контурные ячейковые упаковки (блистера) вместе с инструкцией по применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

1. Производитель

Хемофарм А.Д., Сербия

26300 г. Вршац, Београдский путь бб, Сербия

Тел.: 13/803100, факс: 13/803424

В случае упаковки на ООО Хемофарм, Россия:

Произведено: Хемофарм А.Д., г. Вршац, Сербия

Упаковано: ООО «Хемофарм», 249032, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62, тел.: (48439) 90-500, факс: (48439) 90-525.

ИЛИ

2. Производитель

ООО «Хемофарм», 249032, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62, тел.: (48439) 90-500, факс: (48439) 90-525.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение/ Организация, принимающая претензии**

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru