

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Наклофен ретард
(Naklofen retard)

Склад:

діюча речовина: диклофенак;

1 таблетка пролонгованої дії містить 100 мг диклофенаку натрію;

допоміжні речовини: сахароза, спирт цетиловий, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), полісорбат 80, макрогол 6000, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, гладкі, двоопуклі таблетки червоно-коричневого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Диклофенак. Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак – активна речовина препарату, є нестероїдною сполукою з вираженими протиревматичними, жарознижувальними, аналгетичними та протизапальними властивостями. Основним механізмом дії диклофенаку, встановленим в умовах експерименту, вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю і пропасниці.

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

При ревматичних захворюваннях протизапальна та аналгетична дія диклофенак призводить до значного зменшення вираженості болю (як у спокої, так і при русі), вранішньої скутості, припухлості суглобів і, тим самим – до поліпшення функціонального стану пацієнта.

При наявності запалення, спричиненого травмою або хірургічним втручанням, Наклофен ретард швидко усуває як спонтанний біль, так і біль при русі, а також зменшує запальну набряклість тканин і набряк у ділянці хірургічної рани. При одночасному застосуванні з опіоїдами для усунення післяопераційного болю Наклофен ретард істотно зменшує потребу в опіоїдах.

У клінічних дослідженнях було встановлено, що Наклофен ретард проявляє також сильну аналгетичну дію при помірно і сильно виражених больових відчуттях неревматичного походження.

Фармакокінетика.

Аналіз виведеного із сечею незміненого диклофенаку та його гідроксильованих метаболітів показав, що кількість вивільненого та абсорбованого диклофенаку така сама, як і в разі прийому еквівалентної дози диклофенаку натрію у формі таблеток з кишковорозчинним покриттям. Однак системна біодоступність диклофенаку (вивільненого з препарату) становить

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



у середньому 82 % від відповідного показника після прийому внутрішньо кишковорозчинної таблетки Наклофен у тій самій дозі. Унаслідок повільного вивільнення активної речовини з препарату Наклофен ретард максимальні концентрації препарату, які досягаються у плазмі, нижчі, ніж після прийому таблеток, вкритих кишковорозчинним покриттям. Середній пік концентрації 0,5 мкг/мл (1,6 мкмоль/л) досягається в середньому через 4 години після прийому таблетки. Прийом їжі клінічно не впливає на всмоктування і системну біодоступність препарату Наклофен ретард. З іншого боку, середня концентрація у плазмі крові 13 нг/мл може відзначатися через 24 години після прийому диклофенаку. Кількість абсорбованої активної речовини знаходиться у лінійній залежності від величини дози препарату. Оскільки близько половини диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку («ефект першого проходження»), площа під кривою залежності «концентрація/час» (AUC) після прийому таблетки диклофенаку майже вдвічі менша, ніж у разі парентерального введення еквівалентної дози препарату. Після повторного прийому диклофенаку показники фармакокінетики не змінюються. При дотриманні рекомендованих інтервалів між прийомами окремих доз препарату кумуляція не відзначається. Концентрація становить 22 нг/мл (70 нмоль/л) при застосуванні препарату Наклофен ретард 1 раз на добу.

Розподіл

99,7 % диклофенаку зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Об'єм розподілу становить 0,12–0,17 л/кг. Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його максимальна концентрація відзначається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини – 3–6 годин. Через 2 години після досягнення максимальних концентрацій у плазмі концентрація активної речовини у синовіальній рідині вища, ніж у плазмі, і залишається більш високою протягом 12 годин.

Біотрансформація

Біотрансформація диклофенаку здійснюється частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином – шляхом разового і багаторазового гідроксилування і метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5'-гідрокси-, 4',5'-дигідрокси- і 3'-гідрокси-4'-метокси-диклофенаку), більша частина яких кон'югується з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів фармакологічно активні, але значно меншою мірою, ніж диклофенак.

Виведення

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить 263±56 мл/хв. Кінцевий період напівжиття у плазмі становить 1–2 години. Період напівжиття 4 метаболітів, включаючи 2 фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1–3 години. Один із метаболітів, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має довший період напівжиття у плазмі крові. Однак цей метаболіт повністю неактивний у фармакологічному відношенні.

Близько 60 % від застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронових кон'югатів інтактною молекулою активної речовини та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється у глюкуронові кон'югати. У незміненому вигляді екскретується менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів через жовч, з калом.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не визначений.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, які отримували терапевтичні дози, не було виявлено накопичення незміненої активної речовини. У пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів. Проте у кінцевому результаті всі метаболіти виводилися із жовчю.

У пацієнтів з хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

- патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри;
- гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад плечолопатковий періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит;
- інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату.
- Наклофен ретард, як і інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гострі риніти/назальні поліпи, або симптоми, подібні до алергії.
- Гостра виразка/кровотеча шлунка або кишечника або рецидивуюча виразка/кровотеча шлунка або кишечника в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).
- Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.
- Печінкова недостатність.
- Тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв/1,73 м²).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- III триместр вагітності.
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням препарату Наклофен ретард та/або інших лікарських форм диклофенаку.

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

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

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, одночасне застосування диклофенаку може послаблювати антигіпертензивну дію діуретиків або антигіпертензивних препаратів (наприклад бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ)) шляхом пригнічення синтезу вазодилаторних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

Препарати, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може спричинити збільшення рівня калію у сироватці крові, рівень якого слід контролювати.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди. Одночасне застосування диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Тому необхідно уникати супутнього застосування двох та більше НПЗЗ.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендовано призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування може підвищувати ризик виникнення кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів.

Хоча у клінічних дослідженнях не було доказано, що застосування Наклофен ретард впливає на ефективність антикоагулянтів, існують дані про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовували диклофенак і антикоагулянти. Тому рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів.

Потужні інгібітори СYP2C9. Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак одночасно з потужними інгібіторами СYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку за рахунок пригнічення метаболізму диклофенаку.

Індуктори СYP2C9. Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами СYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Антидіабетичні засоби. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак отримано окремі повідомлення як про гіпоглікемічні, так і гіперглікемічні реакції після застосування диклофенаку, що потребує коригування дози антидіабетичних засобів. З цієї причини як застережний захід рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

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

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

Колестипол та холестирамін. Дані препарати можуть спричинити затримку або зменшення абсорбції диклофенаку. Зважаючи на це, рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після введення колестиполу/холестираміну.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати тубулярний нирковий кліренс метотрексату, що підвищує рівень метотрексату. Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ, включаючи диклофенак, при призначенні менш ніж за 24 години перед лікуванням метотрексатом, оскільки рівні метотрексату у крові можуть зростати і токсичність метотрексату може посилюватись. Спостерігалися випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗЗ, включаючи диклофенак, застосовували з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

Циклоспорин. Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може посилювати нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини. У зв'язку з цим препарат слід застосовувати у дозах нижчих, ніж для пацієнтів, які не отримують циклоспорин.

Такролімус. Можливе підвищення ризику нефротоксичності, коли НПЗЗ призначати одночасно з такролімусом. Це може бути опосередковано через механізм пригнічення ниркових простагландинів як НПЗЗ, так і інгібітору кальциневрину, тому диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не отримують такролімус.

Антибіотики хінолонового ряду. Через взаємодію антибіотиків хінолонового ряду та НПЗЗ можлива поява судом. Це може спостерігатися як у пацієнтів з епілепсією або судомами в анамнезі, так і без такого анамнезу. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП пацієнтам може сприяти посиленню серцевої недостатності, зниженню ШКФ і підвищенню концентрації глікозиду у плазмі крові.

Міфепростон. НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після прийому міфепростону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Супутнє застосування НПЗЗ та СІЗЗС може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Пробенецид. Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть затримувати виведення диклофенаку.

Особливості застосування.

Загальні

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю (полегшення) симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та шлунково-кишкові та серцево-судинні ризики нижче).

Плацебо-контрольовані дослідження показали підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень у зв'язку з прийомом певних селективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічного підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, слід здійснювати ретельну оцінку співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам із клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

Вплив НПЗЗ на нирки часто призводить до набряків та/або артеріальної гіпертензії. Через це диклофенак слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями роботи серця та іншими станами, що сприяють затриманню рідини.

Диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

Слід уникати одночасного застосування диклофенаку та системних НПЗЗ, таких як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам віком від 65 років відповідно до рекомендацій для даної групи пацієнтів. Зокрема пацієнтам літнього віку зі слабким здоров'ям та пацієнтам із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям диклофенак, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров'ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування, з або без попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. У пацієнтів літнього віку такі ускладнення мають зазвичай більш серйозні наслідки. Якщо у пацієнтів, які застосовують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

С. А.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

В. П.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідний ретельний медичний нагляд; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок або перфорацій збільшується з підвищенням доз НПЗЗ, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів з виразкою в анамнезі, зокрема ускладненою кровотечею або перфорацією.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій у разі застосування НПЗЗ, особливо таких як шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами.

Слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних засобів (наприклад мізопростолу або інгібіторів протонної помпи) для пацієнтів, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК)/аспірину або інших лікарських засобів, що можуть підвищувати ризик для шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, потребують спостереження щодо незвичних абдомінальних симптомів (особливо шлунково-кишкової кровотечі).

Слід дотримуватись обережності пацієнтам, які отримують супутнє лікування препаратами, що можуть підвищувати ризик появи виразки або кровотечі, такими як системні кортикостероїди, антикоагулянти (такі як варфарин) СІЗС або антиагрегантні препарат (такі як ацетилсаліцилова кислота).

Ретельного медичного нагляду та обережності потребують пацієнти з виразковим колітом або з хворобою Крона, оскільки такі стани можуть загостритися.

Застосування НПЗЗ, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових анастоматичних кровотеч. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при призначенні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій.

Вплив на печінку

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо диклофенак необхідно призначати пацієнтам з порушеннями функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися.

При застосуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного і більше печінкових ферментів може підвищуватися. Під час довгострокового лікування як застережний захід слід призначати регулярне спостереження за функцією печінки.

Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки, або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозінофілія, висипання), застосування диклофенаку слід припинити.

Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, були рідкісні повідомлення про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю та фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках призводили до летальних наслідків.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, якщо диклофенак слід застосовувати пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

Вплив на нирки

Завдяки важливості простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто призводить до набряків та гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам з порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Побічні

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

6

реакції»). У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі диклофенаку, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, у більшості випадків – протягом першого місяця лікування.

Застосування диклофенаку необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) та змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Кардіоваскулярні та цереброваскулярні прояви

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності помірного ступеня тяжкості необхідний відповідний моніторинг та консультації, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому лікуванні, може бути пов'язано з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі необхідності застосування можливе тільки після ретельної оцінки ризику/користі та лише у дозах до 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі.

Необхідно періодично повторно оцінювати потребу пацієнта у симптоматичному полегшенні стану та відповіді на терапію, особливо якщо тривалість терапії перевищує 4 тижні.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність контролю появи симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть виникнути без попередження. У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.

Гематологічні прояви

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

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

Астма в анамнезі

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Допоміжні речовини

Наклофен ретард містить цукрозу, його не рекомендується призначати пацієнтам зі спадковими станами, що супроводжуються непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози та недостатністю цукрази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

За відсутності абсолютної потреби не можна застосовувати диклофенак жінкам, які планують вагітність, або у I і II триместрі вагітності. У I і II триместрах вагітності диклофенак можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо.

Як і інші НПЗЗ, препарат протипоказаний у III триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та летальності ембріона/плода.

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

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

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

Вплив на матір і новонародженого наприкінці вагітності:

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

Отже, Наклофен протипоказаний у III триместрі вагітності.

Період годування груддю

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

Фертильність

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми з зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни диклофенаку.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Наклофен ретард виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід приймати протягом найкоротшого терміну.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих становить 100 мг на добу (1 таблетка). При тривалій терапії, як правило, достатнім є також застосування 1 таблетки препарату Наклофен ретард. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені протягом ночі або вранці, препарат необхідно застосовувати ввечері.

При призначенні добової дози 150 мг диклофенаку можна поєднати прийом препарату Наклофен ретард з таблетками Наклофен по 50 мг або з супозиторіями Наклофен по 50 мг.

Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини, під час або одразу після їжі.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, препарат слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу для контролю симптомів, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта.

Пацієнти літнього віку: не відзначалося клінічно значущих змін у фармакокінетиці при застосуванні диклофенаку пацієнтам літнього віку. Але для пацієнтів літнього віку НПЗЗ слід використовувати з особливою обережністю, оскільки ці пацієнти більш схильні до побічних реакцій. Рекомендується застосування мінімальної ефективної дози пацієнтам літнього віку або пацієнтам з низькою масою тіла, а також пацієнтам, які потребують постійного нагляду для виявлення можливої шлунково-кишкової кровотечі під час застосування НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику

Диклофенак протипоказаний пацієнтам із встановленою застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій та/або порушенням мозкового кровообігу (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід призначати диклофенак лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Протипоказання»).

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати диклофенак пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати диклофенак пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат не застосовувати дітям через високий вміст діючої речовини.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Передозування.

Симптоми. Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку не існує. Симптомами передозування диклофенаку можуть бути головний біль, нудота, біль в епігастрії, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, кома, сонливість, збудження, шум у вухах, судоми. У випадку тяжкої інтоксикації можливі гостра ниркова недостатність і ураження печінки.

Лікування. Лікування симптоматичне. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування слід призначати з приводу таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання.

Малоймовірно, що такі специфічні заходи, як форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія будуть ефективними для виведення з організму НПЗП, включаючи диклофенак, через зв'язування в значній мірі з білками та інтенсивний метаболізм.

Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, класифіковані в наступні групи згідно з частотою їх виникнення:

- дуже часто > 1/10; часто > 1/100, < 1/10; нечасто > 1/1000, < 1/100; рідко > 1/10000, < 1/1000; дуже рідко < 1/10000; частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Наступні небажані ефекти включають явища, пов'язані із введенням в умовах короткострокового і довготривалого застосування.

Таблиця 1

	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>				Тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз	
<i>З боку імунної системи</i>			Гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи бронхоспазм, гіпотензію і шок)	Ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя)	
<i>Психічні порушення</i>				Дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психотичні розлади	
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль		Сонливість, підвищена	Парестезія, погіршення	Сплутаність свідомості,

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

10

	запаморочення		втомлюваність	пам'яті, судоми. відчуття тривожності, тремор, асептичний менінгіт, порушення смаку, порушення мозкового кровообігу	галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання
З боку органів зору				Зорові порушення, нечіткість зору, диплопія	Неврит зорового нерва
З боку органів слуху та лабіринту	Вертиго			Дзвін у вухах, погіршення слуху	
З боку серцево-судинної системи	Артеріальна гіпертензія	*Відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда,	Артеріальна гіпотензія	Васкуліт	Синдром Коуніса
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Астма (включаючи диспное)	Пневмоніт	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія		Гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (криваве блювання, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника з або без кровотечі або перфорації, шлунково-кишковий стеноз або перфорація (іноді	Коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, мембранні стриктури, панкреатит	Ішемічний коліт

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

			летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктити		
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Підвищення рівня трансаміназ		Гепатит, жовтяниця, розлади печінки	Блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність	
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висипання		Кропив'янка	Висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадання волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, пурпура Шенляйна–Геноха, свербіж	
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	Затримка рідини та набряки			Гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки	
<i>Загальні порушення</i>			Набряк		
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>				Імпотенція	

А...

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

В...

*Показники частоти базуються на даних довгострокового застосування у високій дозі (150 мг/доба). Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Зорові порушення

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

Якщо матимуть місце тяжкі побічні ефекти, лікування слід припинити.

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
24.02.20



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є