П N009777 от 21.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Паноксен®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Паноксен®

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.

Международное непатентованное или группировочное наименование: диклофенак + парацетамол.

Состав:

1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: диклофенак натрия 50 мг, парацетамол 500 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, ацетилфталилцеллюлоза (целлацефат), диэтилфталат, тальк, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К-30, метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), пленочная оболочка ТС 1005 (White) (гипромеллоза, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид).

Описание: белые или почти белые таблетки, покрытые оболочкой, капсуловидной формы, с риской на одной стороне. Допускается легкая шероховатость.

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики; анилиды.

Код АТХ: N02BE51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Паноксен ® - комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами.

Диклофенак – производное фенилуксусной кислоты - оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, антиагрегантное действие. Угнетая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Парацетамол – производное анилина, ингибирует ЦОГ преимущественно в центральной нервной системе, слабо влияет на водно-солевой обмен и слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В воспаленных тканях пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ 1 и 2, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта.

Фармакокинетика

Диклофенак

Абсорбция быстрая и полная, пища замедляет скорость абсорбции. После приема внутрь 50 мг максимальная концентрация (C_{max}) в плазме составляет 1,5 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме - 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 пищи.

Биодоступность - 50 %. Связь с белками плазмы – более 95-98% (большая часть связывается с альбуминами). Проникает в грудное молоко, 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 (концентрации диклофенака в синовиальной жидкости через 4-6 ч после его приема выше, чем в плазме, и остаются более высокими еще в течение 12 ч).

Около 50 % диклофенака подвергается метаболизму во время «первого прохождения» через печень. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 раза меньше после приема внутрь, чем после парентерального введения такой же дозы. Метаболизм происходит в результате многократного или однократного гидроксилирования и последующего конъюгирования с глюкуроновой кислотой. В метаболизме диклофенака также участвует изофермент CYP2C9. Фармакологическая активность метаболитов меньше, чем диклофенака.

Системный клиренс составляет 260 мл/мин. $T_{1/2}$ из плазмы – 1-2 ч. 60 % принятой дозы выводится в виде метаболитов через почки; менее 1 % выводится в неизменном виде, остальная часть дозы выводится в виде метаболитов с желчью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

У пациентов я 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 не изменяются.

Парацетамол.

Абсорбция высокая; $ТС_{max}$ – 0,5 – 2 ч; $С_{max}$ — 5-20 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 15 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1 % от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени по трем основным путям: конъюгация с глюкуронидами, кислотой, конъюгация с сульфатами, окисление микросомальными ферментами печени. В последнем случае образуются токсичные промежуточные метаболиты, которые впоследствии конъюгируют с глутатионом, а затем с цистеином и меркаптуровой кислотой. Основными изоферментами цитохрома Р450 для данного пути метаболизма являются изофермент CYP2E1 (преимущественно), CYP1A2 и CYP3A4 (второстепенная роль). При дефиците глутатиона эти метаболиты могут вызывать повреждение и некроз гепатоцитов.

Дополнительными путями метаболизма являются гидроксилирование до 3-гидроксипарацетамола и метоксилирование до 3-метоксипарацетамола, которые впоследствии конъюгируют с глюкуронидами или сульфатами.

У взрослых преобладает глюкуронирование, у новорожденных (в том числе недоношенных) и детей младшего возраста – сульфатирование. Конъюгированные метаболиты парацетамола (глюкурониды, сульфаты и конъюгаты с глутатионом) обладают низкой фармакологической (в том числе токсической) активностью

Период полувыведения $Т_{1/2}$ – 1-4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде. У пожилых пациентов снижается клиренс парацетамола и увеличивается $Т_{1/2}$.

Показания к применению

- Симптоматическая терапия болевого синдрома при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматоидный артрит, псориатический, ювенильный и хронический артрит, анкилозирующий спондилит; подагрический артрит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

- Дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз, остеохондроз).
- Люмбаго, ишиас, невралгия, миалгия.
- Заболевания околосуставных тканей (тендовагинит, бурсит).
- Посттравматические болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением.
- Зубная боль, головная боль, альгодисменорея.

Препарат используется для симптоматической терапии (для уменьшения боли, воспаления) и на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата, а также к другим производным фенилуксусной кислоты или анилина;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе);
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в стадии обострения;
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс II-IV по классификации NYHA;
- Цереброваскулярное или иное кровотечение (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровоизлияние);
- Тяжёлая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- Тяжёлые нарушения функции печени (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), активное заболевание печени; гиперкалиемия;
- Беременность в сроке более 20 недель,
- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст.

С осторожностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЁТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии ремиссии или в анамнезе), язвенный колит, болезнь Крона, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, доброкачественные гипербилирубинемии (в т.ч. синдром Жильбера), вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, хроническая сердечная недостаточность (I функциональный класс по классификации NYHA), значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после обширного хирургического вмешательства), у пожилых пациентов, бронхиальная астма, одновременный прием глюкокортикостероидов (ГКС), антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), гиперлипидемия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), наличие инфекции *Helicobacter pylori*, длительное применение НПВП, алкоголизм, тяжёлые соматические заболевания, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ)) и смешанное заболевание соединительной ткани, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Не следует применять НПВП женщинам с 20-ой недели беременности в связи с возможным развитием маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция). Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Паноксен® принимают внутрь, не разжевывая, во время или после еды, запивая небольшим количеством воды. По 1 таблетке 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 3 таблетки (150 мг в пересчете на диклофенак).

Длительность применения лекарственного препарата Паноксен® зависит от показания к применению. При острых состояниях, быстро купируемых состояниях препарат применяют в течение нескольких дней. При хронических воспалительных или дегенеративных заболеваниях соединительной ткани возможно длительное применение препарата Паноксен®.

Препарат следует принимать в минимально эффективной дозе и максимально коротким курсом.

При длительном применении препарата необходимо осуществлять регулярный контроль на предмет возможного возникновения эрозии слизистой оболочки ЖКТ с последующим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

развитием желудочно-кишечного кровотечения, а также проводить функциональные пробы печени с целью раннего обнаружения возможной гепатотоксичности препарата.

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется по ВОЗ и имеет следующую градацию: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, < 1/10), *нечасто* (≥1/1000, < 1/100), *редко* (≥1/10000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/100), *не установлено*.

У пациентов возможно развитие побочных реакций, обусловленных отдельными компонентами препарата.

Диклофенак

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в области живота, метеоризм, анорексия; *редко* – гастрит, рвота с примесью крови, желудочно-кишечное кровотечение, мелена, язвыжелудка или кишечника, возможно с осложнениями (кровотечение, перфорация), учащенный стул с примесью крови, проктит; *очень редко* - стоматит, глоссит, эзофагит, нарушение моторики пищевода, панкреатит, стриктуры кишечника, дисгевзия, неспецифический геморрагический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона, запор, обострение геморроя.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, головокружение; *редко* - нарушение чувствительности, включая парестезии, расстройства памяти, тремор, судороги, ощущение тревоги, острые нарушения мозгового кровообращения, асептический менингит.

Нарушения со стороны психики: очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

Нарушения со стороны органов чувств: часто - вертиго; *очень редко* - шум в ушах, нарушение слуха, нечеткость зрения, диплопия.

Нарушения со стороны мочевыделительыой системы: очень редко - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая снижение артериального давления и шок; *очень редко* - ангионевротический отек (включая отек лица).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: редко - бронхиальная астма (включая одышку); *очень редко* - пневмонит.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения и боль в грудной клетке; *очень редко* - повышение АД, васкулит, экстрасистолия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожный зуд, кожная сыпь; *редко* - крапивница; *очень редко* - эритема, буллезный дерматит, токсический дерматит, экзема, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона), фотосенсибилизация, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, эксфолиативный дерматит, алопеция.

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

Прочее: редко - отеки.

Парацетамол

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - боль в животе, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - повышение активности печеночных ферментов; *частота неизвестна* - печеночная недостаточность, гепатиты, некроз печени.

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы: очень редко - анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз; *частота неизвестна* - сульфгемоглобинемия, метгемоглобинемия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - снижение или увеличение протромбинового индекса, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - аллергические реакции (в т.ч. кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек); *очень редко* - острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм (анальгетическая бронхиальная астма) у предрасположенных лиц.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна - головокружение, психомоторное возбуждение, дезориентация (при приеме высоких доз).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - экзантема.

Прочие: частота неизвестна - увеличение креатинина (в основном вторично, по отношению к гепаторенальному синдрому).

Передозировка

Парацетамол

Симптомы: в течение первых 24 ч после приема - бледность кожных покровов, тошнота, рвота, анорексия, абдоминальная боль; нарушение метаболизма глюкозы, метаболический ацидоз. Симптомы нарушения функции печени могут появиться через 12-48 ч после передозировки. При тяжелой передозировке печеночная недостаточность с прогрессирующей энцефалопатией, кома, смерть; острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (в том числе при отсутствии тяжелого поражения печени); аритмия, панкреатит. Гепатотоксический эффект у взрослых проявляется при приеме 4 г и более.

Лечение: введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона - метионина в течение 8-9 ч после передозировки и ацетилцистеина - в течение 8 ч. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

Диклофенак

Симптомы: рвота, кровотечение из ЖКТ, эпигастральная боль, диарея, головокружение, шум в ушах, летаргия, судороги, редко - повышение АД, острая почечная недостаточность, гепатотоксическое действие, угнетение дыхания, кома.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, направленная на устранение повышения АД, нарушения функции почек, судорог, раздражения ЖКТ, угнетения дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ малоэффективны (в связи с высокой связью с белками плазмы и интенсивным метаболизмом).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Диклофенак

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Повышает концентрацию в плазме дигоксина, препаратов лития.

Снижает эффект диуретиков, на фоне калийсберегающих диуретиков усиливается риск развития гиперкалиемии; на фоне антикоагулянтов, антиагрегантов и тромболитиков (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа) повышается риск развития кровотечений (чаще из ЖКТ).

Уменьшает эффект гипотензивных и снотворных средств.

Увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов других НПВП и ГКС (кровотечения из ЖКТ), токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина (за счет повышения их концентрации в плазме).

Ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию диклофенака в крови.

Возможно снижение эффективности метода медикаментозного аборта при совместном применении мифепристона с НПВП, в том числе и с ацетилсалициловой кислотой, из-за антипростагландинового действия последних.

Уменьшает эффект гипогликемических средств.

Парацетамол повышает риск развития нефротоксичных эффектов диклофенака. Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота и пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Циклоспорин и препараты золота повышают влияние диклофенака на синтез простагландинов в почках, что проявляется повышением нефротоксичности.

СИОЗС повышают риск развития кровотечений из ЖКТ.

Одновременное применение с этанолом, колхицином, кортикотропином и препаратами зверобоя продырявленного повышает риск развития кровотечений из ЖКТ.

Средства, вызывающие фотосенсибилизацию, повышают сенсибилизирующее действие диклофенака к УФ-облучению.

Средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию в плазме диклофенака, тем самым повышая его эффективность и токсичность.

Антибактериальные средства из группы хинолона повышают риск развития судорог.

Парацетамол

Снижает эффективность урикозурических средств.

Одновременное применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтов (в т.ч. варфарина) (снижение синтеза факторов свертывания крови в печени). Следует проводить мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) во время и после окончания одновременного применения парацетамола (особенно в высоких дозах и/или в течение продолжительного времени) и производных кумарина. Нерегулярный прием парацетамола не оказывает значимого влияния.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Пробенецид уменьшает почти в два раза клиренс парацетамола, что требует снижения дозы парацетамола.

Индукторы микросомальных ферментов печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), этанол и гепатотоксичные средства увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке. Длительное применение барбитуратов снижает эффективность парацетамола.

Этанол способствует развитию острого панкреатита.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (в том числе циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.

Длительное одновременное применение парацетамола и НПВП повышает риск развития «анальгетической» нефропатии и папиллярного некроза почек, наступления терминальной почечной недостаточности.

Длительное одновременное применение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря.

Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50 %, что повышает риск развития гепатотоксичности.

Миелотоксичные средства усиливают проявления гематотоксичности парацетамола.

Особые указания

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует применять минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при терапии лиц пожилого возраста, принимающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после обширного хирургического вмешательства). Если в таких случаях назначают Паноксен®, рекомендуется в качестве меры предосторожности контролировать функцию почек.

Диклофенак повышает риск развития сердечно-сосудистых тромбозов (в том числе инфаркта миокарда и инсульта).

С целью быстрого достижения желаемого терапевтического эффекта принимают за 30 мин до приема пищи. В остальных случаях принимают до, во время или после еды в не разжеванном виде, запивая достаточным количеством воды.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

У пациентов с печеночной недостаточностью (хронический гепатит, компенсированный цирроз печени) кинетика и метаболизм не отличаются от аналогичных процессов у пациентов с нормальной функцией печени. Искажает показатели лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевой кислоты в плазме.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой 50 мг + 500 мг.

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки поливинилхлоридной (ПВХ).

По 2 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Оксфорд Лабораториз Пвт. Лтд., Индия

B-306, Crystal Plaza, New Link Road, Andheri (West), Mumbai - 400053, India

Производитель

Оксфорд Лабораториз Пвт.Лтд., Индия

Сурвей №256/1, Плот № D-19, D-20, вилладж: Балда, Талука: Парди, дистрикт: Валсад-396 125, Индия.

Организация, принимающая претензии потребителя

Представительство «Оксфорд Лабораториз Пвт. Лтд», Индия

119571, г. Москва, ул. 26-ти Бакинских Комиссаров, дом 9 офис 117.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2024 № 12179
(Входящий МЗ №4261843)

Тел./факс: 8(495) 935-81-52