

	<p style="text-align: center;"><b>DICLOSAFE®</b> <b>100 MG</b> <small>збірка таблеток</small> <b>SUPPOSITORY/UA</b></p>	
<p><b>ІНСТРУКЦІЯ</b> <b>ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ</b></p> <p><b>ДІКЛОСЕЙФ®</b> <b>(DICLOSAFE®)</b></p> <p><b>Склад:</b> Основою діючої речовини (diclofenac) є: 1 супозиторій містить діклофенаку натрію 100 мг; допоміжних речовин: твердий жир.</p> <p><b>Лікарська форма.</b> Супозиторії. Основої діючої речовини: супозиторії білі білого до світло-жовтого кольору, торцюподібної форми.</p> <p><b>Фармакологічна група.</b> Нестероїдні протизапальні та протирематичні засоби. Код АТХ M01A B05.</p> <p><b>Фармакологічні властивості.</b> Фармакокінетика. Діклофенак натрію – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що чинить виражену анальгетичну та протизапальну дію. Він є інгібитором простагландинсинтази (циклооксигенази), фармакокінетика. <b>Всмоктування.</b> Всмоктування є швидким, хоча відбувається повільніше, ніж при застосуванні таблеток із швидкоорозним покриттям. Після застосування супозиторіїв діклофенаку натрію в дозі 50 мг максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину, але максимальна концентрація на одному дозі становить приблизно 2/3 від концентрації, що досягається після застосування таблеток із швидкоорозним покриттям (1,95 ± 0,8 мкг/мл (1,9 мкг/мл ± 0,9 мкг/мл)). Як і у разі застосування пероральних лікарських форм препарату, площі під фармакокінетичною кривою концентрації/часу (AUC) становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні пероральної дози. Після гіпоалергічного застосування препарату його фармакокінетика не змінюється. Кумуляції препарату не спостерігається за умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування. <b>Головні дії.</b> Зв'язуючи речовини в білкові сполучки, він становить 99,7%, головним чином з альбуміном – 99,4%. Діклофенак протисає з синавільною рідиною, де його C<sub>max</sub> досягається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі крові. У певний період наведення в синавільній рідині становить 3-6 годин. Через 2 години після дозування C<sub>max</sub> у плазмі крові концентрація діклофенаку в синавільній рідині залишається вищою, ніж у плазмі крові; це явище спостерігається протягом 12 годин. Діклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці в одній пацієнтці. Передбування діючої речовини, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, евалюється до 0,03 мкг/кг/добу. <b>Метаболізм.</b> Діклофенак метаболізується частково шляхом глюконізації неміжної молекули, але головним чином – шляхом окиснення (багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроною кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж діклофенак. <b>Виведення.</b> Загальний системний кліренс діклофенаку із плазми крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення ± СВ). Кінцевий період напівжиття у плазмі крові становить 1-2 години. Період напівжиття у плазмі крові чотирих метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Приблизно 60% застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуроноїдного кон'югату вільної молекули та у вигляді метаболітів, більшість з яких також претерплюється на глюкуроноїдні кон'югати. У немовляти відносно низький виводиться менше 1% діклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом. <b>Фармакоетнікитика в окремих групах хворих.</b> <b>Пацієнти літнього віку.</b> Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігається, оскільки його факти, що у плазмі пацієнтів віком 15-літнього внутрішньочинна інтенсивність виводу вищою до вікової на 50% концентрації препарату у літніх пацієнтів віком 75 років. <b>Пацієнти з порушеннями функцій нирок.</b> Якщо пацієнти з порушеннями функцій нирок, які отримували терапевтичні дози препарату, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, з огляду на кінетичну поведінку після одорозного введення. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розривною рівноважної концентрації гідроксилювання метаболітів у плазмі крові були приблизно 4 рази вище, ніж у хворих з доброволю. Такий час, подібно комбінації застосовується із застереженням, а пацієнти, пацієнти із порушеннями функцій печінки. <b>У хворих на хронічний гепатит</b> або комбінований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболіти діклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.</p> <p><b>Клінічні характеристики.</b> <b>Показання.</b> - Застосування і генеративний форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включючи спондилітартирит. - Больові синдроми з болю нервових. - Ревматичне захворювання поєднане з іншими тяжкими. - Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. - Печінкової захворювання, що супроводжуються болісним синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея та аднекзит. - Напад мігрені. - Гострі напад підозри. - Як допоміжний засіб при таких загальних захворюваннях ПОР-органів, що супроводжуються болісним відчуттям, наприклад при фарингітомиї, отиті. Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Грамотна свма по собі є показаннями для застосування препарату.</p> <p><b>Протипоказання.</b> - Падіщення чутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. - Кровотеча або перфорція шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). - Активна форма виразкової хвороби/кровотеча або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). - III триместр вагітності. - Запальні захворювання кишечнику (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт). - Печінкова недостатність. - Ниркова недостатність (визначити клубочковою фільтрації (ШФЖ) &lt;15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). - Застіяння серцевої недостатності (NYHA II-IV). - Шляхена хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. - Лікування периферичної або при артеросклерозному шунтуванні (або використання апарату шлунково-кишкового тракту). - Циркуляторні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають в анамнезі транзиторні ішемічні атаки. - Захворювання периферичних артерій. - Протит. - Діклофенак натрію, як і інші НПЗЗ, протизапальним пацієнтам, у яких у відношенні на приємді ацилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виявляють напади бронхіальної астми, кров'яниста, ангіоневротичний набряк, гострий риніт або поліпи в носі.</p> <p><b>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.</b> Нижченазвані взаємодії включати також, що спостерігалися при застосуванні діклофенаку у вигляді кишечноорозних таблеток та/або в інших лікарських формах. <b>Ліки.</b> За умови одночасного застосування діклофенак може підвищити концентрацію ліків у плазмі крові. Рекоменується моніторинг рівня ліків у сироватці крові. <b>Діагностика.</b> За умов одночасного застосування діклофенак може підвищити концентрацію діючої у плазмі крові. Рекоменується моніторинг рівня діючої у сироватці крові. <b>Дуретика та антиперезитивні засоби.</b> Як і у разі застосування інших НПЗЗ, супутнє застосування діклофенаку з дуретиками (або антиперезитивними засобами) наприклад, із β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) можуть призвести до зменшення їх антиперезитивного ефекту шляхом збільшення синтезу ангіотензину шляхом постнатальної регуляції. Такий час, подібно комбінації застосовується із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під постійним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі пацієнтів, особливо щодо лікування та інгібітори АПФ, насичені збільшення ризику нефротоксичності. <b>Препарати, що, як відомо, спричиняють збільшення.</b> Супутнє лікування калійзберігаючими дуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути подвійне збільшення рівня калію в сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнта слід проводити частіше. <b>Антикоагулянти та антитромбоцитарні засоби.</b> Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, а пацієнти, кому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив діклофенаку на активність антикоагулянтів, існують дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно діклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що жодних змін у дозуванні антикоагулянтів не потрібно, рекомендується</p>	<p><b>ЗАТВЕРДЖЕНО</b> Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07.10.2022 № 1814 Рестрація посвідчення № UA164450101</p> <p><b>ЗМІНИ ВНЕСЕНО</b> Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.09.2023 № 1769</p> <p>рельтивний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗЗ, діклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. <b>Інші НПЗЗ, включючи селективні інгібитори циклооксигенази-2 та кортикоїди.</b> Одночасне застосування діклофенаку та інших НПЗЗ або кортикоїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування докх або більше НПЗЗ. <b>Селективні інгібитори зворотного захоплення серотоніну (SSRCS).</b> Супутнє застосування НПЗЗ та SSRCS може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч. <b>Антидіабетичні препарати.</b> Клінічні дослідження показали, що діклофенак може застосовуватися разом із пероральними антидіабетичними засобами не зменшуючи їх терапевтичний ефект. Протяг 3 днів пацієнтами про розовит у таких випадках як гіпоглікемія, так і гіперглікемія, що обумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування діклофенаку. З цієї причини рекомендуємо під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози крові. Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з діклофенаком, особливо у пацієнтів із вже існуючими порушеннями функцій нирок. <b>Міоглобінуретик.</b> Діклофенак може пригнічувати кліренс міоглобіну в нирках, особливо, що призводить до підвищення рівня метркресату. Слід дотримуватися обережності при призначенні НПЗЗ, включючи діклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метркресату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метркресату у крові і погіршуватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метркресат і НПЗЗ, включючи діклофенак, застосовувалися з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метркресату в результаті популяції ниркової екскреції при застосуванні НПЗЗ. <b>Циклоспори.</b> Вплив діклофенаку, як і інших НПЗЗ, на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорино, у зв'язку з чим діклофенак також прагати слід застосовувати в низьких дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують циклоспорино. <b>Такролімус.</b> При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипротизапальні ефекти НПЗЗ та інгібітора кальциєвміру. У зв'язку з чим діклофенак застосовувати слід з обережністю, особливо в високих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують такролімус. <b>Антиліпідематерні препарати.</b> Існують окремі дані щодо розвитку судом у пацієнтів, які одночасно застосовували подвійні статини та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів з наявністю або з відсутністю у попередньому анамнезі епілепсії або судорожних судом, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування статини пацієнтам, які вже приймають НПЗЗ. <b>Фенітоїн.</b> При застосуванні фенітоїну разом з діклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові у зв'язку з очікуваним збільшенням впливу фенітоїну. <b>Середні глюкозиди.</b> Одночасне застосування середніх глюкозидів і НПЗЗ у пацієнтів може погіршити серцеву недостатність, зокрема у пацієнтів із серцевою недостатністю. Слід проявляти обережність при одночасному призначенні діклофенаку з інгібіторами СYP2C9 (наприклад, із воріданолом). Це може призвести до значного зменшення C<sub>max</sub> у плазмі крові та екскреції діклофенаку. <b>Інгібітори СYP2C9.</b> Необхідна обережність при одночасному призначенні діклофенаку з інгібіторами СYP2C9 (наприклад, із рифампіцином). Це може призвести до значного зменшення концентрації у плазмі крові та екскреції діклофенаку.</p> <p><b>Обслює всі застосування.</b> <b>Забезпечення безпеки.</b> Високий шлунковий виразки, кровотеча або перфорція можуть виникнути в будь-який час під час застосування НПЗЗ незалежно від того, чи вони ЦОГ-2-селективними, навіть за відсутності попереджувальних симптомів або силності в анамнезі. Для того, щоб мінімізувати ризик виразки, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найдовшого періоду часу, необхідного для досягнення бажаного результату. <b>Плацебо-контрольовані дослідження</b> вказали на підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень, при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чи цей ризик безпечноорозно корисно з селективністю ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ, все ще залишається невідомим. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Діклосейф® із системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори ЦОГ-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами. <b>Середні дітями</b> відсутні повні дані клінічних досліджень щодо догоспозового лікування із використанням максимальної дози діклофенаку, можливість подібного підвищення ризику не може бути виключена. Дані не з'являються такі дані, перед застосуванням діклофенаку слід проводити ретельну оцінку співвідношення користь-ризик у пацієнтів із клінічно підтвердженим коронарною захворюванням серця, цереброваскулярними порушеннями, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрової діабету, куріння). Через цей ризик слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу. У пацієнтів літнього віку застосування препарату пацієнтам віком від 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла. У рідкісних випадках, як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, у тому числі – реакції на анафілатичні реакції, навіть без попереднього впливу діклофенаку. Зокрема, такі реакції фармамадинами властивостям лікарського засобу Діклосейф®, як і інші НПЗЗ, може мовувати сильними симптоми інфекції. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Ковіча, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудній клітці, що виникає в поєднанні з артеріальною гіпертензією. <b>Вплив на правий тріпот.</b> При застосуванні всіх НПЗЗ, включючи діклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі (випадки кровотеча, мелена), утворення виразки або перфорції, які можуть бути летальними і які можуть в будь-який час процесі лікування, при наявності або відсутності попереджувальних симптомів, або попереднього анамнезу серйозних явищ бою шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які застосовують діклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування лікарського засобу необхідно припинити. Обою сторонам і медичній нагляді, особливо обережності. Ретельне вивчення кровотечі, виразки або перфорції у шлунково-кишкового тракту збільшується з підвищенням дози НПЗЗ, включючи діклофенак, і у хворих із виразкою в анамнезі, особливо у поєднанні з впливом кровотечі або перфорції, та у пацієнтів літнього віку. Пацієнти літнього віку мають підвищити частоту побічних реакцій на застосування НПЗЗ, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі та перфорції, які можуть бути летальними. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. Щоб уникати ризику такої токсичної впливу на шлунково-кишковий тракт, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для тих пацієнтів, у яких тим, хто потребує супутнього застосування низьких доз ацилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які здатні підвищити ризик небезпечної дії шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням засобів з високим ризиком протонної помпи або міглотропіями. Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, мають підвищити частоту будівельних небажаних симптомів (особливо кровотечі в шлунково-кишковому тракту). Застереження також потрібні для хворих, які отримували одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антипротизапальні засоби (наприклад, ацилсаліцилова кислота) або СSSC. </p>	