

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОБЕРЛ® РЕТАРД **(DICLOBERL RETARD)**

Склад:

діюча речовина: диклофенак;

1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг;

допоміжні речовини:

ядро капсули: сахароза, крохмаль кукурудзяний, тальк, шеллак, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), натрію гідроксид;

оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули тверді пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули від білого до кремового кольору (забарвлення не інтенсивніше, ніж 9001 по RAL) (розмір капсул 2). Вміст: кулясті гранули від білого кольору до кольору слонов'ї кістки (забарвлення не інтенсивніше, ніж 1014 по RAL).

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак – активна речовина Диклоберл® Ретард, 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 Диклоберл[®] Ретард призводить до значного зменшення вираженості болю (як у спокої, так і під час руху), вранішньої скутості, припухлості суглобів і тим самим – до поліпшення функціонального стану пацієнта.

При наявності запалення, спричиненого травмою або хірургічним втручанням, Диклоберл[®] Ретард швидко усуває як спонтанний біль, так і біль під час руху, а також зменшує запальну набряклість тканин і набряк у ділянці хірургічної рани. При одночасному застосуванні з опіоїдами для усунення післяопераційного болю Диклоберл[®] Ретард істотно зменшує потребу в опіоїдах.

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

Фармакокінетика.

Аналіз виведеного з сечею незміненого диклофенаку та його гідроксильованих метаболітів показав, що кількість вивільненого та абсорбованого диклофенаку така сама, як і в разі застосування еквівалентної дози диклофенаку натрію у формі таблеток із кишковорозчинним покриттям. Однак системна біодоступність диклофенаку (вивільненого з Диклоберл[®] Ретард) становить у середньому 82 % від відповідного показника після застосування внутрішньо кишковорозчинної таблетки Диклоберл[®] у тій самій дозі. Унаслідок повільного вивільнення активної речовини з Диклоберл[®] Ретард максимальні концентрації препарату, які досягаються у плазмі крові, нижчі, ніж після застосування таблеток, вкритих кишковорозчинним покриттям. Середній пік концентрації 0,4 мкг/мл або 0,5 мкг/мл (1,25 або 1,6 мкмоль/л) досягається у середньому впродовж 5–6 годин після застосування таблетки 75 мг або 100 мг. Прийом їжі клінічно не впливає на всмоктування і системну біодоступність Диклоберл[®] Ретард. З іншого боку, середня концентрація у плазмі крові 13 нг/мл (40 нмоль/л) може відзначатися через

24 години (16 годин) після застосування диклофенаку натрію у пролонгованій формі 75 мг. Кількість абсорбованої активної речовини знаходиться у лінійній залежності від величини дози препарату. Оскільки близько половини диклофенаку метаболізується у ході першого проходження через печінку («ефект першого проходження»), площа під кривою залежності «концентрація/час» (AUC) після застосування капсули Диклоберл[®] Ретард майже вдвічі менша, ніж у разі парентерального введення еквівалентної дози препарату. Після повторного застосування Диклоберл[®] Ретард показники фармакокінетики не змінюються. При дотриманні рекомендованих інтервалів між прийомами окремих доз препарату кумуляція не відзначається. Відповідні концентрації становлять 22 нг/мл або 25 нг/мл (70 нмоль/л або 80 нмоль/л) при застосуванні диклофенаку у пролонгованій формі 75 мг 2 рази 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 крові. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини – 3–6 годин. Через 2 години після досягнення максимальних концентрацій у плазмі крові концентрація активної речовини у синовіальній рідині вища, ніж у плазмі крові, і залишається більш високою упродовж 12 годин.

Біотрансформація.

Біотрансформація диклофенаку здійснюється частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але, головним чином, – шляхом разового і багаторазового гідроксилування і метоксилування, 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 глюкуроною 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 крові 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 інтактної молекули 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 хворих.

Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не визначений.

У пацієнтів із порушенням 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 крові були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів. Проте у кінцевому результаті всі метаболіти виводилися із жовчю.

У пацієнтів із 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:

- 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.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Гостра виразка шлунка або кишечника; шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, гастроінтестинальна кровотеча або перфорація в анамнезі після застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), гостра або рецидивуюча виразка шлунка або кишечника в анамнезі.
- Диклоберл® Ретард, як і інші НПЗП, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, гострий риніт.
- Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).
- Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом-П'ю, цироз або асцит).
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- III триместр вагітності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижчезазначені взаємодії спостерігалися при застосуванні таблеток диклофенаку, вкритих гастрорезистентною оболонкою та/або інших лікарських форм диклофенаку.

Літій. При одночасному застосуванні Диклоберл[®] Ретард може підвищувати концентрації літію у плазмі крові. Рекомендовано перевіряти рівні літію у плазмі крові.

Дигоксин. Диклоберл[®] Ретард може підвищувати концентрації дигоксину у плазмі крові при одночасному застосуванні. Рекомендовано перевіряти рівні дигоксину у плазмі крові.

Діуретики та антигіпертензивні препарати. Як і інші НПЗП, Диклоберл[®] Ретард може ослаблювати антигіпертензивну дію одночасно застосованих діуретиків або антигіпертензивних препаратів (наприклад бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензин-

перетворювального ферменту (АПФ)) шляхом пригнічення синтезу вазодилататорних простагландинів. Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, у пацієнтів, особливо літнього віку, слід регулярно перевіряти артеріальний тиск. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, а також слід перевіряти функцію нирок на початку комбінованої терапії, а надалі – регулярно, зокрема через підвищений ризик нефротоксичності при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендовано призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування може підвищувати ризик виникнення кровотечі.

Хоча у клінічних дослідженнях не було доведено, що Диклоберл[®] Ретард впливає на ефективність антикоагулянтів, але 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, а в разі необхідності – корекція дозування антикоагулянтів. Як і інші НПЗП, диклофенак у високих дозах може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Інші НПЗП, у тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 і кортикостероїди.

Одночасне застосування диклофенаку та інших системних НПЗП або кортикостероїдів може підвищити ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП. Одночасне застосування диклофенаку та кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій.

Антидіабетичні засоби. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що Диклоберл[®] Ретард можна призначати разом з антидіабетичними засобами для перорального застосування (наприклад, із похідними сульфонілсечовини) без впливу на клінічний ефект останніх. Однак отримано окремі повідомлення як про гіпоглікемічні, так і гіперглікемічні реакції після застосування диклофенаку, що потребує коригування дози антидіабетичних засобів. З цієї причини рекомендовано контролювати рівні глюкози у крові – як застережний захід протягом комбінованої терапії.

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

Циклоспорин. Диклофенак, як і інші НПЗП, 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, якщо НПЗП призначають одночасно з такролімусом. Це може бути опосередковано через механізм пригнічення ниркових простагландинів як НПЗП, так і інгібітору кальциневрину.

Антибіотики хінолонового ряду. Через взаємодію антибіотиків хінолонового ряду та НПЗП можлива поява судом. Це може спостерігатися як у пацієнтів з епілепсією або судомами в анамнезі, так і без такого анамнезу. У зв'язку з цим слід з обережністю застосовувати антибіотики хінолонового ряду пацієнтам, які вже отримують НПЗП.

Фенітоїн. При одночасному застосуванні фенітоїну та диклофенаку слід контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові, враховуючи очікуване збільшення експозиції фенітоїну.

Пробенецид. Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть гальмувати виведення диклофенаку натрію.

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

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

Потужні CYP2C9 інгібітори. Рекомендовано з обережністю призначати диклофенак одночасно з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад сульфінпіразоном і вориконазолом), оскільки це може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку за рахунок пригнічення метаболізму диклофенаку.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C).

Супутнє застосування НПЗП та C133C може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Засоби, застосування яких може спричинити виникнення гіперкаліємії.

Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може спричиняти збільшення рівня сироваткового калію, рівень якого слід контролювати.

Тенофовір.

Одночасне застосування тенофовіру з НПЗП може призвести до підвищення рівня азоту сечовини плазми крові та креатиніну. Слід контролювати функцію нирок через потенційний синергічний вплив на ниркову функцію.

Деферазирокс.

Одночасне застосування деферазироксу з НПЗП підвищує ризик шлунково-кишкової токсичності, тому потрібен ретельний клінічний моніторинг.

Міфепристон.

Через теоретичний ризик того, що інгібітори простагландинсинтетази можуть змінювати ефективність міфепристону, НПЗП не слід застосовувати протягом 8-12 днів після прийому міфепристону.

За деякими даними, одночасне застосування НПЗП у день прийому простагландинів не виявляє негативного ефекту на вплив міфепристону і самого простагландину на дозрівання шийки матки або скоротливу здатність матки і не знижує клінічну ефективність медикаментозного переривання вагітності.

Пеметрексед.

Одночасне застосування з НПЗП може зменшити елімінацію пеметрекседу, тому слід обережно призначати високі дози НПЗП. Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого чи помірного ступеня (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв) варто уникати одночасного застосування пеметрекседу з НПЗП протягом 2 днів до та 2 днів після прийому пеметрекседу.

Особливості застосування.

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Диклоберл[®] Ретард та системних нестероїдних протизапальних препаратів, таких як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам віком понад 65 років відповідно до рекомендацій для даної групи пацієнтів. Зокрема, рекомендується застосування мінімальної ефективної дози ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам з низькою масою тіла.

Як і при застосуванні інших НПЗП, включаючи диклофенак, рідко можуть розвиватись алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, які можуть виникати навіть якщо препарат застосовується вперше.

Як і інші НПЗП, диклофенак завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати симптоми інфекції. При системному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів повідомляли про загострення запалень, що пов'язані з інфекціями (наприклад, розвиток некротичного фасциту). Це, можливо, зумовлене механізмом дії НПЗП.

Диклоберл[®] Ретард містить цукрозу, тому не рекомендований для застосування пацієнтам з рідкісною спадковою патологією непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або цукразо-ізомальтазною недостатністю.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Шлунково-кишкова кровотеча (гематемезис, мелена), виразка або перфорація, що можуть бути летальними, відзначалися при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи диклофенак, і можуть виникати у будь-який період часу впродовж лікування, з або без симптомів-передвісників або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. У пацієнтів літнього віку такі ускладнення мають зазвичай більш серйозні наслідки. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують лікування диклофенаком, даний лікарський засіб слід відмінити.

Як і при застосуванні всіх НПЗП, ретельний медичний нагляд і особлива обережність потрібні при призначенні диклофенаку пацієнтам з симптомами, що вказують на порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з підозрюваною виразкою, кровотечею чи перфорацією шлунка або кишечника в анамнезі. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ШКТ збільшується з підвищенням доз НПЗП, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із виразкою в анамнезі, зокрема ускладненою кровотечею або перфорацією.

У пацієнтів літнього віку спостерігається підвищена частота побічних реакцій на НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними.

НПЗП, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Рекомендується пильний нагляд та обережність при застосуванні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій.

Для зниження ризику виникнення шлунково-кишкової токсичності пацієнтам з виразкою в анамнезі, особливо з кровотечею або перфорацією, та пацієнтам літнього віку лікування слід проводити найнижчою ефективною дозою.

Слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних засобів

(наприклад мізопростолу або інгібіторів протонної помпи) для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК)/аспірину або інших лікарських засобів, що можуть підвищувати ризик стосовно 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, наприклад варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або антиагрегантні препарати, такі як ацетилсаліцилова кислота.

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

Гепатобіліарні ефекти

Ретельний медичний нагляд потрібен у разі, якщо препарат Диклоберл[®] Ретард призначати пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні інших НПЗП, рівень одного чи більше печінкових ферментів може підвищуватися. Під час тривалого лікування диклофенаком регулярний контроль функції печінки показаний як запобіжний захід. Якщо зміна показників функції печінки зберігається або погіршується, з'являються клінічні симптоми захворювання печінки або спостерігаються інші прояви (еозинофілія, висип), застосування лікарського засобу Диклоберл[®] Ретард слід припинити. Гепатит може розвинути під час прийому диклофенаку без продромальних симптомів. Потребує обережності застосування диклофенаку пацієнтам із печінковою порфірією, оскільки він може спричинити загострення.

Вплив на нирки

Оскільки під час застосування НПЗП, включаючи диклофенак, спостерігалася затримка рідини та набряки, особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутнє лікування діуретиками або препаратами, що можуть суттєво впливати на ниркову функцію, а також пацієнтам із суттєвим зниженням об'єму позаклітинної рідини з будь-якої причини, наприклад до або після обширного хірургічного втручання. У таких випадках при застосуванні диклофенаку рекомендований як застережний захід моніторинг ниркової функції. Після припинення терапії стан пацієнтів, як правило, нормалізується до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру

Повідомляли про серйозні реакції з боку шкіри, деякі з них летальні, у тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які спостерігалися дуже рідко під час застосування НПЗП, включаючи Диклоберл[®] Ретард. Найвищий ризик розвитку цих реакцій існує на початку терапії, а розвиток цих реакцій відзначається у більшості випадків у перший місяць лікування. Слід припинити прийом препарату Диклоберл[®] Ретард при перших проявах шкірного висипання, виразках слизової оболонки або будь-яких інших проявах гіперчутливості.

СЧВ та змішані захворювання сполучної тканини

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

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна 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. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Відповідного медичного нагляду та консультації потребують пацієнти з гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого або помірного ступеня в анамнезі, оскільки під час застосування НПЗП, включаючи диклофенак, спостерігалася затримка рідини та набряки.

Результати клінічного дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при довгостроковому лікуванні, може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику тромбозу артерій (наприклад інфарктом міокарда або інсультом).

Пацієнтам з наявними кардіоваскулярними захворюваннями (застійною серцевою недостатністю (NYHA II-IV), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій) або неконтрольованою гіпертензією лікування препаратом Диклоберл® Ретард протипоказано. У разі необхідності пацієнтам з наявними кардіоваскулярними захворюваннями, неконтрольованою гіпертензією або значними факторами ризику кардіоваскулярних захворювань (наприклад гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курінням) можна застосовувати Диклоберл® Ретард тільки після ретельного розгляду та тільки у добових дозах ≤ 100 мг, якщо лікування продовжується більше 4 тижнів.

Пацієнти, які потребують симптоматичного лікування, мають бути періодично обстежені, особливо при лікуванні довше 4 тижнів.

Пацієнти мають бути поінформовані про симптоми серйозних артеріотромботичних явищ (наприклад біль у грудній клітці, задишка, слабкість, сплутаність мовлення), що можуть з'явитися раптово.

Гематологічні прояви

Під час довгострокового лікування диклофенаком, як і при застосуванні інших НПЗП, рекомендовані контрольні аналізи крові з визначенням кількості формених елементів.

Диклоберл⁰ Ретард може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Пацієнти з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними відхиленнями потребують ретельного нагляду.

Респіраторні ефекти (при наявності астми)

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком назальної слизової оболонки (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легенів або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо при наявності зв'язку з симптомами,

подібними до алергічного риніту), реакції на НПЗП, подібні до загострень астми (так звана аспіринова астма з непереносимістю аналгетиків), набряк Квінке та кропив'янка спостерігаються частіше, ніж у інших пацієнтів. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів, які мають алергічні реакції на інші речовини, наприклад висипання, свербіж або кропив'янка.

Загальні застереження.

Гострі реакції гіперчутливості (наприклад, анафілактичний шок) спостерігаються рідко. При перших ознаках реакції гіперчутливості після використання Диклоберл® Ретард терапію необхідно припинити.

Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, що може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудній клітці, що виникає у поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

При тривалому застосуванні знеболювальних може виникнути головний біль, який не варто лікувати збільшенням дози лікарського засобу.

При супутньому вживанні алкоголю побічні реакції НПЗП, особливо з боку шлунково-кишкового тракту або центральної нервової системи (ЦНС), можуть посилюватися.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 капсулу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки у плода після лікування НПЗП у другому триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Тому у I і II триместрах вагітності Диклоберл® Ретард можна призначати лише у тих випадках, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода, і лише в мінімальній ефективній дозі та впродовж якомога коротшого періоду. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки, якщо мав місце вплив диклофенаку протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування диклофенаку слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або ембріональному/фетальному розвитку. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викидня та/або серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранні терміни вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшувався від менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Вважається, що ризик підвищується при збільшенні дози і тривалості терапії. У тварин введення інгібіторів синтезу простагландинів призводило до збільшення пре- та

постімплантаційної загибелі плода та ембріонально-фетальної летальності.

Крім того, у тварин, яким інгібітори синтезу простагландинів призначали протягом періоду органогенезу, збільшувалася частота випадків різних вад розвитку, у тому числі серцево-судинної системи. Якщо Диклоберл⁰ Ретард призначати жінкам, які планують вагітність, або протягом I триместру вагітності, доза повинна бути настільки низькою і тривалість лікування настільки короткою, наскільки це можливо.

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

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення функції нирок (див. вище);

вплив на матір наприкінці вагітності і новонародженого:

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

Отже, Диклоберл⁰ Ретард протипоказаний у III триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Як і інші НПЗП, диклофенак у невеликих кількостях проникає у грудне молоко. Тому з метою попередження розвитку побічних реакцій у немовлят даний препарат протипоказаний у період годування груддю.

Жіноча фертильність

Як і інші НПЗП, диклофенак може впливати на жіночу фертильність і тому не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід розглянути питання про припинення застосування диклофенаку жінкам, які не можуть завагітніти, а також жінкам, яким проводиться обстеження стосовно безплідності.

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

Пацієнтам, у яких під час прийому лікарського засобу Диклоберл⁰ Ретард виникають запаморочення або інші небажані ефекти з боку ЦНС, включаючи порушення зору, керувати автотранспортом або іншими механізмами не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну.

Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберл⁰ Ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл⁰ Ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл⁰ Ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі.

Пацієнти літнього віку: не відзначалося клінічно значущих змін у фармакокінетиці при застосуванні Диклоберл⁰ Ретард пацієнтам літнього віку. Але для пацієнтів літнього віку НПЗП слід використовувати з особливою обережністю, оскільки вони більш схильні до побічних реакцій. Рекомендується застосування мінімальної ефективної дози пацієнтам літнього віку або пацієнтам із низькою масою тіла, а також пацієнтам, які потребують постійного нагляду для виявлення можливої шлунково-кишкової кровотечі під час застосування НПЗП.

Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику.

Лікування препаратом Диклоберл⁰ Ретард зазвичай протипоказане пацієнтам з наявними кардіоваскулярними захворюваннями або неконтрольованою гіпертензією. У разі необхідності пацієнтам з наявними кардіоваскулярними захворюваннями, неконтрольованою гіпертензією або значними факторами ризику кардіоваскулярних захворювань можна застосовувати Диклоберл⁰ Ретард тільки після ретельного розгляду та тільки у добових дозах ≤ 100 мг, якщо лікування продовжується більше 4 тижнів.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Спеціальних досліджень з участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводили, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати Диклоберл⁰ Ретард пацієнтам з середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Специфічних досліджень у пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати Диклоберл⁰ Ретард пацієнтам з середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки.

Діти.

Диклоберл⁰ Ретард протипоказаний для лікування дітей через високий вміст діючої речовини.

Передозування.

Симптоми.

Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, шум у вухах або судоми. Гостра ниркова недостатність і ураження печінки можливі в разі тяжкої інтоксикації.

Лікування.

Лікування гострого отруєння НПЗП, включаючи диклофенак, полягає у проведенні підтримуючої і симптоматичної терапії. Це стосується лікування таких проявів як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади, пригнічення дихання. Малоймовірно, що такі специфічні лікувальні заходи як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення НПЗП, включаючи диклофенак, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв'язуються з білками крові і піддаються інтенсивному метаболізму. Після застосування потенційно токсичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після застосування потенційно небезпечних для життя доз – проведення знезараження шлунка (наприклад, спричинення блювання, промивання шлунка).

Побічні реакції.

Категорія частоти небажаних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($> 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо, включаючи окремі повідомлення.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже рідко	Тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз
З боку імунної системи	
Рідко	Гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи гіпотензію і шок)
Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя)
Психічні порушення	
Дуже рідко	Дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психотичні розлади
З боку нервової системи	
Часто	Головний біль, запаморочення
Рідко	Сонливість, підвищена втомлюваність
Дуже рідко	Парестезія, погіршення пам'яті, судоми, відчуття тривожності, тремор, асептичний менінгіт, порушення смаку, порушення мозкового кровообігу
Невідомо	Сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання
З боку органів зору	
Дуже рідко	Зорові порушення, нечіткість зору, диплопія
Невідомо	Неврит зорового нерва
З боку органів слуху та рівноваги	
Часто	Вертиго
Дуже рідко	Дзвін у вухах, погіршення слуху
Кардіологічні порушення	
Рідко	Пальпітація, біль у грудній клітці, серцева недостатність, інфаркт міокарда
Невідомо	Синдром Коуніса
З боку судинної системи	

Дуже рідко	Гіпертензія, гіпотензія, васкуліт
<i>Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення</i>	
Рідко	Астма (включаючи диспное)
Дуже рідко	Пневмоніт
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, втрата апетиту
Рідко	Гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, гематемезис, геморагічна діарея, мелена, виразки шлунка і кишечника з або без кровотечі або перфорації (іноді з летальними наслідками, особливо у пацієнтів літнього віку)
Дуже рідко	Коліт (включаючи геморагічний коліт, і загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення з боку стравоходу, виникнення діафрагмоподібних стриктур у кишечнику, панкреатит
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Часто	Підвищення активності трансаміназ
Рідко	Гепатит, жовтяниця, порушення функцій печінки
Дуже рідко	Фульмінантний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Часто	Висипання
Рідко	Кропив'янка
Дуже рідко	Бульозний висип, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексfolіативний дерматит, випадання волосся, реакції фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж
<i>З боку сечовидільної системи</i>	
Дуже рідко	Гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки
<i>Загальні розлади</i>	
Рідко	Набряки
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Дуже рідко	Імпотенція

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту), пов'язаних із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграє важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик даного лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул твердих у блістері; 1 або 2, або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження заявника.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.