

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ДИКЛОБЕРЛ®РЕТАРД (DICLOBERL RETARD)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг;

*допоміжні речовини:* сахароза, крохмаль кукурудзяний, тальк, шелак, амонійно-метакрилатнийсополімер (тип А), 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 слонової кістки (забарвлення не інтенсивніше, ніж 1014 по RAL).

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В05.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Диклофенак – активна речовина Диклоберл®Ретард, є нестероїдною сполукою з вираженими протиревматичними, жарознижувальними, анагетичними 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 й анагетична 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 спільному застосуванні з опіоїдами для усунення післяопераційного болю Диклоберл®Ретард істотно зменшує потребу в опіоїдах.

У клінічних дослідженнях було встановлено, що диклофенак проявляє також сильну анагетичну 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 з 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 впродовж 12 годин.

#### *Біотрансформація.*

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

#### *Виведення.*

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить 263±56 мл/хв. Кінцевий період напівжиття у плазмі 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 інтактною молекулою активної речовини та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється у глюкуронові кон'югати. У незміненому вигляді екскретується менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів через жовч, з калом.

#### *Фармакокінетика в окремих групах 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 хворих 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 хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз 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; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація;

- високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч;
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗЗ);
- активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі);
- запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт);
- останній триместр вагітності;
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність;
- застійна серцева недостатність (NYHA II-IV);
- ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда;
- цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт, або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;
- захворювання периферичних артерій;
- лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);
- як і інші НПЗП, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших не стероїдних протизапальних препаратів провокує напади бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нижче зазначено взаємодії, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді кишковорозчинних таблеток та/або в інших лікарських формах.

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

*Дигоксин.* За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину в сироватці крові.

*Діуретики та антигіпертензивні засоби.* Як і інші НПЗП, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад,  $\beta$ -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнтам, особливо літнього віку, слід перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнтам слід отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

*Препарати, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, щоніякізміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Інші НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди.* Одночасне застосування диклофенаку та інших НПЗП або кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС).*

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

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак може застосовуватися разом із пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичний ефект. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів у ході застосування диклофенаку. З цієї причини як застережний захід рекомендовано у ході комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗП, включаючи диклофенак, був у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

*Циклоспорин.* Вплив диклофенаку, як і інших НПЗП, на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

*Такролімус.* При застосуванні НПЗП з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗП та інгібітору кальциневрину.

*Антибактеріальні хінолони.* Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП. Це може спостерігатися у пацієнтів як з епілепсією і судомами в анамнезі, так і без них. Таким чином, слід проявляти обережність при вирішенні питання про застосування інолону пацієнтам, які вже отримують НПЗП.

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

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

*Холестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування холестиполу/холестираміну.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП може посилити серцеву недостатність, знизити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

*Міфепристон.* НПЗП не слід застосовувати впродовж 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити ефект міфепристону.

*Потужні інгібітори СYP2C9.* Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами СYP2C9 (наприклад, звориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.

### **Особливості застосування.**

#### **Загальні.**

Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Слід уникати одночасного застосування Диклоберл®Ретард із системними НПЗП, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами. Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або знизькою масою тіла.

Які при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, у тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям, Диклоберл®Ретард, які інші НПЗП, може маскувати ознаки симптоми інфекції.

#### *Вплив на травний тракт (ТТ).*

При застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися у будь-який час у процесі лікування при наявності або відсутності попереджувальних симптомів або попереднього анамнезу серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають серйозніші наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗП, включаючи диклофенак, для пацієнтів із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ), обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози НПЗП, включаючи диклофенак.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗП, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб знизити ризик такого токсичного впливу на ТТ, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин) або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромботичні засоби (наприклад, АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

#### *Вплив на печінку.*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Диклоберл®Ретард призначається пацієнтам із порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись. Як і при застосуванні інших НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися.

У ході довготривалого лікування препаратом Диклоберл®Ретард призначається регулярне спостереження за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів як застережний захід. Якщо порушення функцій печінки зберігаються або погіршуються та якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад, еозинфілія, висипання), застосування препарату Диклоберл®Ретард слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, якщо Диклоберл®Ретард застосовується пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

#### *Вплив на нирки.*

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функції нирок, а також пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад, до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

#### *Вплив на шкіру.*

У зв'язку із застосуванням НПЗП, в тому числі препарату Диклоберл®Ретард, у дуже рідких випадках були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків впродовж першого місяця лікування. Застосування препарату Диклоберл®Ретард необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

*СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини.*

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

*Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.*

Для пацієнтів із наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідним є проведення відповідного моніторингу та надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

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

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

Пацієнтам слід бути проінформованим щодо можливості виникнення серйозних антитромбічних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), яке може відбутися у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

*Вплив на гематологічні показники.*

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

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

*Астма в анамнезі.*

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

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

*Фертильність у жінок.*

Стосовно жіночої фертильності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Загальні.*

Гострі реакції гіперчутливості (наприклад, анафілактичний шок) спостерігаються рідко. За перших ознак реакції гіперчутливості після використання Диклоберл®Ретард терапія повинна бути зупинена.

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

При супутньому вживанні алкоголю побічні реакції, пов'язані з дією активної речовини, особливо ті, які впливають на шлунково-кишковий тракт або на центральну нервову систему, можуть посилюватися при застосуванні НПЗП.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність.***

У I і II триместрах вагітності препарат Диклоберл®Ретард можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, а тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо. Так як і в разі застосування інших НПЗП, препарат протипоказаний в останні 3 місяці вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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

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

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Якщо Диклоберл®Ретард застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у I триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

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

На матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

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

Отже, Диклоберл®Ретард протипоказаний під час III триместру вагітності.

#### ***Годування груддю.***

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

#### ***Фертильність у жінок.***

Як і інші НПЗП, Диклоберл®Ретард може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни препарату Диклоберл®Ретард.

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

Пацієнтам, у яких у ході терапії препаратом Диклоберл®Ретард виникають порушення зору,

вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

### **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 Диклоберл®Ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл®Ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл®Ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі.

*Діти:* Диклоберл®Ретард не рекомендований для застосування дітям.

*Пацієнти літнього віку:* не відзначалося клінічно значущих змін у фармакокінетиці при застосуванні Диклоберл®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 у пацієнтів, які потребують постійного нагляду для виявлення можливої шлунково-кишкової кровотечі під час застосування НПЗП.

### **Діти.**

Диклоберл®Ретард не застосовувати дітям 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 потенційнотоксичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після застосування потенційно небезпечних для життя доз – проведення знезараження шлунка (наприклад, спричинення блювання, промивання шлунка).

### **Побічні реакції.**

Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування препарату.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, анемія (гемолітична анемія, апластична анемія). Першими ознаками можуть бути підвищена температура, фарингіт, поверхневі ранки в роті, грипopodobні симптоми, серйозна апатія, кровотеча з носу, шкірна кровотеча.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, такі як висипи на шкірі та свербіж, кропив'янка анафілактична та анафілактоїдна реакція (включно із звуженням дихальних шляхів, зупинкою дихання, прискорене серцебиття, гіпотензія та шок), ангіоневротичний набряк, включаючи набряк обличчя, язика, внутрішній набряк горлянки, алергічний васкуліт та пневмонія.

*Психічні порушення:* дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні кошмари, психотичні



порушення, інші психічні розлади.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, збудження або сонливість, тривожне, епізодичне запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт, сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

*З боку органів зору:* розлад зору, затуманення, диплопія, неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго, дзвін у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* астма (включаючи задишку), пневмоніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (криваве блювання, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї або з перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), закріп, стоматит (в тому числі виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня трансаміназ, гепатит, жовтяниця, розлади печінки, блискавичний гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

*Інфекції та інфікування:* повідомляти про загострення запалень, що пов'язані із інфекціями (наприклад, розвиток некротичного фасциїта), при системному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів. Це, можливо, обумовлене механізмом дії нестероїдних протизапальних засобів. Якщо при використанні Диклоберл® Ретард, ознаки інфекції виникли або погіршуються, пацієнту рекомендують негайно звернутись до лікаря. Необхідно дослідити, чи є такий стан підставою для терапії протиінфекційним агентом/антибіотиком. Дуже рідко при використанні диклофенака спостерігались симптоми асептичного менінгіта із ригідністю шиї, головним болем, нудотою, блюванням, підвищенням температури або сплутаністю свідомості. Схильними вважаються пацієнти з аутоімунними захворюваннями (SLE, змішане захворювання сполучної тканини).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* випадіння волосся, прояви екзантеми, екземи, еритеми, мультиформної еритеми, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфолюативний дерматит, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, свербіж.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* набряки, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або нирковою недостатністю, гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

*Загальні порушення:* набряк.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Лікарський засіб 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 його адреса місця провадження діяльності.**  
ГлінікерВег 125, 12489 Берлін, Німеччина.