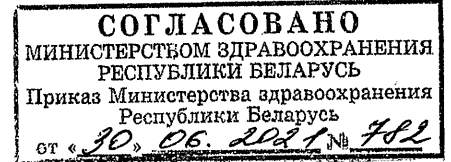


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
(ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА)

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диклоберл® ретард, капсулы пролонгированного действия, 100 мг.
Международное непатентованное название: диклофенак-натрий.

**КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

В одной капсуле пролонгированного действия содержится:
Действующее вещество: диклофенак-натрий, 100 мг.

Вспомогательное вещество с известным действием

В одной капсуле пролонгированного действия содержится 67,50 мг сахарозы.

Перечень вспомогательных веществ: сахароза, крахмал кукурузный, шеллак, тальк, Eudragit RL
PO (сополимер аммония метакрилата, тип А), натрия гидроксид, желатин, титана диоксид
(Е 171).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы пролонгированного действия
Твердые желатиновые капсулы белого, или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

**НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ**

Производные уксусной кислоты и родственные соединения
Код АТХ (АТС): M01AB05

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**Показания к применению**

- Воспалительные и дегенеративные ревматические заболевания: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит; остеоартрит; внесуставной ревматизм.
- Боль и воспалительный процесс неревматического или посттравматического происхождения.
- Симптоматическое лечение первичной дисменореи.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, к другим анальгетикам, жаропонижающим средствам, нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и, в частности, к ацетилсалициловой кислоте;
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация;
- Воспалительные заболевания кишечника (такие как болезнь Крона или язвенный колит);
- Последний триместр беременности;
- Печеночная недостаточность;
- Почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин/1,73м²);

- Установленная застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания;
- Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения);
- Как и другие НПВП, Диклоберл® ретард противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита (т.е. реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП);
- Применение у детей и подростков не старше 18 лет, поскольку содержание активного вещества слишком высоко.

Дозировка и способ применения

Дозировка

Дозировка диклофенака устанавливается в зависимости от тяжести заболевания. Рекомендуемый интервал доз для взрослых составляет 50 - 150 мг диклофенака-натрия в сутки.

Взрослые принимают 1 капсулу препарата Диклоберл® ретард, капсулы пролонгированного действия в сутки (соответствует 100 мг диклофенака-натрия).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста:

Специальной коррекции дозы не требуется. В связи с профилем возможных побочных действий у пациентов пожилого возраста следует осуществлять особенно тщательный контроль состояния здоровья (см. раздел "Особые предупреждения и меры предосторожности при применении").

Нарушение функции почек:

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести снижения дозы не требуется (рекомендации для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени см. в разделе "Особые предупреждения и меры предосторожности при применении").

Нарушение функции печени:

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести снижения дозы не требуется (рекомендации для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени см. в разделе "Особые предупреждения и меры предосторожности при применении").

Пациенты педиатрического профиля

Указания по применению у детей и подростков см. также в разделе "Дети".

Способ применения

Капсулы препарата Диклоберл® ретард следует принимать внутрь целиком, не разжевывая, и запивать жидкостью в большом количестве. Пациентам с чувствительным желудком рекомендуется принимать препарат Диклоберл® ретард во время еды. Решение о продолжительности применения должен принимать лечащий врач.

При лечении по поводу заболеваний ревматической природы может потребоваться длительное применение препарата Диклоберл® ретард.

Побочные действия можно сократить за счет использования препарата в наименьшей эффективной дозе в течение минимального времени, необходимого для ослабления симптомов заболевания.

Побочные эффекты

Побочные реакции на препарат в зависимости от частоты описаны в следующем порядке: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $<1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $<1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); *очень редко* ($<1/10000$).

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита.

Редко: гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, геморрагическая диарея, мелена, желудочно-кишечная язва (с кровотечением или перфорацией или без них, гастроинтестинальный стеноз или перфорация, которая может привести к перитониту).

Очень редко: колит (в том числе геморрагический колит, ишемический колит или обострение язвенного колита, или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, заболевания пищевода, диафрагмоподобное сужение кишечника, панкреатит.

Диклоберл® ретард может вызывать в нижних отделах кишечника (в тонкой и толстой кишке) хронические воспалительные состояния с образованием псевдомембран и стриктур.

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль, головокружение.

Редко: сонливость.

Очень редко: парестезия, расстройства памяти, судороги, ощущение тревоги, тремор, асептический менингит, нарушение вкусовых ощущений, нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Нечасто**: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди.

Очень редко: артериальная гипертензия, васкулит.

Частота неизвестна: синдром Коуниса.

Со стороны органа зрения:

Очень редко: нарушения зрения, затуманивание зрения, диплопия.

Со стороны органа слуха и лабиринта:

Часто: вертиго.

Очень редко: шум в ушах, нарушения слуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Часто: кожные высыпания.

Редко: крапивница.

Очень редко: буллезный дерматит, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алопеция, реакция фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

Со стороны почек и мочевыделительных путей.

Часто: задержка жидкости, отеки.

Очень редко: острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Часто: повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови.

Редко: гепатит, желтуха, нарушение функции печени.

Очень редко: фульминантный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы.

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (в том числе гемолитическая и апластическая анемия), агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы.

Редко: бронхиальная астма (в том числе одышка).

Очень редко: пневмонит.

Со стороны иммунной системы.

Редко: гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (в том числе артериальная гипотензия и шок).

Очень редко: ангионевротический отек (в том числе отек лица).

Нарушения психики.

Очень редко: дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психотические нарушения.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг в день) и в течение длительного периода, может быть связано с небольшим повышением риска серьезных сердечно-сосудистых случаев тромбоза (включая инфаркт миокарда и инсульт).

Общие расстройства.

Редко: отеки.

* Частота отражает данные длительной терапии с применением высокой дозы (150 мг в сутки).

Описание отдельных побочных эффектов.Артериотромботические явления

Клинические исследования и данные эпидемиологических исследований указывают на то, что применение диклофенака повышает риск возникновения тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта), особенно при длительном применении или в высоких дозах (150 мг в сутки).

Зрительные нарушения

Нарушение зрения, нечеткость или двоение в глазах - характерные нежелательные эффекты для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможным механизмом возникновения является ингибирование синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушают регуляцию кровотока сетчатки, вызывая возможные зрительные нарушения. Если такие нарушения возникают во время лечения диклофенаком, для исключения других возможных причин их возникновения следует провести офтальмологическое обследование.

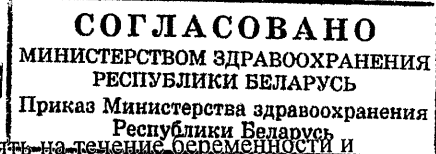
Передозировка

Нет типичной клинической картины передозировки диклофенака. Симптомами передозировки диклофенака могут быть рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, шум в ушах, судороги. В случае значительного отравления возможны острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение острого отравления НПВП состоит в использовании средств поддерживающей и симптоматической терапии. Поддерживающее и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях как гипотензия, почечная недостаточность, судорожный синдром, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания. Маловероятно, что такие специфические лечебные мероприятия, как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия окажутся полезными для выведения НПВП, так как активные вещества этих препаратов в значительной степени связываются с белками крови и подвергаются интенсивному метаболизму. Возможно применение активированного угля после потенциально токсической передозировки, а также желудочная деконтаминация (например, рвота, промывание желудка) после потенциально угрожающей жизни передозировки.

Женщины детородного возраста, беременность, грудное вскармливание, фертильность

Нет данных, позволяющих давать какие-либо рекомендации женщинам детородного возраста.



Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или развития сердечных пороков и гастрошизиса у плода после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности, однако обобщенные данные являются неубедительными. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков увеличивался с менее чем 1% до 1,5%. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к нарушению имплантации эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы. Применение диклофенака у беременных женщин не изучалось. Поэтому Диклоберл® ретард не следует назначать на протяжении первых двух триместров беременности, если только польза от его применения не превысит риски для плода. Как и для других НПВП, применение препарата на протяжении третьего триместра беременности противопоказано. При приеме ингибиторов синтеза простагландинов в третьем триместре беременности у плода возможны:

- 1) преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия,
- 2) почечная дисфункция, при прогрессировании которой развивается почечная недостаточность с олигогидроамнионом.

При приеме диклофенака в конце беременности возможно развитие слабости родовой деятельности и увеличение продолжительности родов. У матери и у плода/новорожденного возможно удлинение времени кровотечения, антиагрегационный эффект может возникнуть даже после приема очень низких доз диклофенака.

Таким образом, диклофенак противопоказан в третьем триместре беременности.

Как и другие НПВП, диклофенак в небольших количествах выделяется в грудное молоко. Таким образом, Диклоберл® ретард не следует применять при грудном вскармливании, чтобы предупредить нежелательные реакции у ребенка.

Как и другие НПВП, Диклоберл® ретард может отрицательно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать препарат женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих трудности с зачатием или проходящим обследование по поводу бесплодия, необходимо рассматривать целесообразность отмены препарата.

Дети

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано, поскольку содержание активного вещества слишком высоко.

Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Желудочно-кишечные эффекты

При приеме всех НПВП возможны желудочно-кишечные кровотечения, язвы и перфорации, которые могут быть фатальными и отмечаться в период лечения как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе, предупреждающих симптомов или серьезных желудочно-кишечных нарушений. В общем, такие явления наиболее опасны для пациентов пожилого возраста. В отдельных случаях, когда у пациентов, принимающих Диклоберл® ретард, развиваются эти осложнения, отменить лечение этим препаратом следует прекратить.

Во время приема препарата Диклоберл® ретард необходимо медицинское наблюдение за пациентами, которые имеют заболевания желудочно-кишечного тракта или язвенное поражение желудка или кишечника в анамнезе, язвенный колит или болезнь Крона. Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы НПВП, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если язва осложнялась кровотечением или перфорацией либо имела место у пожилых.

Для уменьшения риска токсического влияния на желудочно-кишечный тракт у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, в частности, осложненной кровотечением и перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения малых доз ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития

нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам, которые получают сопутствующую терапию системными кортикостероидами, антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, рекомендуется соблюдать осторожность.

Сердечно-сосудистые эффекты

Клинические исследования и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о наличии повышенного риска развития артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), которые могут быть ассоциированы с применением диклофенака, в частности при применении в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать диклофенак следует только после тщательного рассмотрения такой возможности.

Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при длительном применении или в высокой дозе препарата пациентам следует назначать диклофенак в минимальной эффективной дозе и принимать его максимально короткое время, необходимое для уменьшения выраженности симптомов. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (напр., артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а при продолжительности терапии более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки.

Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу в подобных случаях.

Гематологические эффекты

При длительном приеме Диклоберла® ретард рекомендуется, как и при длительном приеме других НПВП, контролировать анализ крови. Диклоберл® ретард, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

Респираторные эффекты

У пациентов с астмой, аллергическими ринитами, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хроническим обструктивным заболеванием дыхательных путей (особенно если они связаны с ринитоподобными аллергическими симптомами), реакции на НПВП, такие как провокация астмы, отек Квинке или крапивница, встречается более часто. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, напр., с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Гепатобилиарные эффекты

Тщательное наблюдение необходимо при назначении Диклоберла® ретард пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться. Во время приема препарата, также как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии Диклоберлом® ретард в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевание печени, а также в том случае, если возникают другие побочные явления (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), Диклоберл® ретард следует отменить.

Кроме повышения уровня ферментов печени, сообщалось о редких случаях тяжелых печеночных реакций, включая желтуху и в очень редких случаях фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность, в некоторых случаях с летальным исходом. Нужно иметь в виду, что гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

Осторожность необходима при назначении Диклоберла® ретард больным печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы порфирии.

Кожные реакции

При приеме НПВП, включая Диклоберл® ретард, очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. Побочные реакции). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Диклоберл® ретард следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности. У пациентов, ранее не принимавших Диклоберл® ретард, в период лечения препаратом, как и во время терапии другими НПВП, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции.

Эффекты со стороны почек

Терапия НПВП, включая Диклоберл® ретард, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции сердца или почек, пациентов пожилого возраста, больных, получающих диуретические средства, а также больных, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. В таких случаях во время приема Диклоберла® ретард в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После отмены препарата функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

Пожилые пациенты

С осторожностью следует принимать препарат пациентам пожилого возраста, ослабленным пациентам пожилого возраста и пациентам с низкой массой тела.

Взаимодействие с НПВП

Необходимо избегать одновременного приема Диклоберла® ретард и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных побочных эффектов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Маскирование инфекции

Препарат Диклоберл® ретард может маскировать симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний.

Вспомогательные вещества

Диклоберл® ретард содержит сахарозу, поэтому он не рекомендуется у пациентов с редкими наследственными состояниями непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицита сахаразы-изомальтазы.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов

При применении препарата Диклоберл® ретард в высоких дозах могут иметь место побочные действия со стороны центральной нервной системы, например, усталость и ощущение оглушенности, в связи с чем в отдельных случаях прием препарата может приводить к снижению реакции и нарушению способности принимать активное участие в уличном движении или обслуживать механизмы. Указанные явления усиливаются при сочетании препарата с приемом алкоголя. Пациентам, у которых имели место подобные явления,

необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и обслуживания механизмов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении Диклоберла® ретард с ингибиторами СУР2С9 (такими, как вориконазол), которые могут привести к значительному увеличению пика концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Диклоберл® ретард может повышать концентрации лития и дигоксина в плазме крови. Рекомендуется проводить мониторинг уровней лития и дигоксина в сыворотке крови.

Диклоберл® ретард, так же как и другие НПВП, может угнетать активность диуретиков или антигипертензивных препаратов (например, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензин-II антагонисты). Следовательно, комбинация должна применяться с осторожностью, а артериальное давление пациентов, особенно пожилых, должно периодически контролироваться. Пациенты должны получать надлежащее количество жидкости, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и на регулярной основе после нее, особенно в случае применения диуретиков и ингибиторов АПФ по причине повышенного риска нефротоксичности.

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (данный показатель следует регулярно контролировать).

Одновременное применение с другими системными НПВП или кортикостероидами может увеличивать частоту побочных реакций Диклоберла® ретард со стороны желудочно-кишечного тракта.

Одновременное назначение системных НПВП и СИОЗС может повысить риск кровотечения и образования язв в пищеварительном тракте.

Хотя в клинических исследованиях не было установлено влияния Диклоберла® ретард на действие антикоагулянтов, существуют отдельные сообщения о повышении риска кровотечений у пациентов, принимавших одновременно Диклоберл® ретард и антикоагулянты. Поэтому за такими пациентами рекомендуется тщательное наблюдение.

В клинических исследованиях установлено, что Диклоберл® ретард может применяться совместно с пероральными противодиабетическими средствами, и не изменяет их лечебного действия. Однако, известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях, как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало изменения дозы сахароснижающих препаратов во время применения Диклоберла® ретард. По этой причине рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови в качестве меры предосторожности в ходе сопутствующей терапии.

Следует соблюдать осторожность при назначении НПВП менее чем за 24 часа до или после приема метотрексата, так как в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

Влияние НПВП, в том числе и Диклоберла® ретард, на синтез простагландинов в почках может усиливать нефротоксичность циклоспорина. В связи с этим Диклоберл® ретард следует применять в более низких дозах, чем у больных, которые циклоспорин не получают.

При совместном применении фенитоина с Диклоберлом® ретард рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови по причине возможного увеличения экспозиции фенитоина.

Колестипол и холестирамин могут вызывать задержку или уменьшение абсорбции диклофенака. Рекомендуется принимать диклофенак по крайней мере за час до или через 4-6 часов после применения колестипола /холестирамина.

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у больных, получавших одновременно производные хинолона и НПВП.

Пробенецид:

Лекарственные препараты, содержащие пробенецид, могут замедлять выведение диклофенака из организма.

Тенофовир:

При совместном приеме с НПВС может повышаться концентрация азота мочевины и креатинина в плазме крови, поэтому для оценки возможного влияния совместного применения данных лекарственных средств необходимо проводить контроль функции почек.

Деферасирокс:

При совместном приеме с НПВС может повышаться риск токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт. При применении данного препарата совместно с деферасироксом необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом.

Мифепристон:

Ввиду теоретической возможности снижения эффективности мифепристона под воздействием ингибиторов простагландинсинтетазы, НПВС следует назначать только через 8–12 дней после терапии мифеприконом.

Ограниченные свидетельства позволяют предположить, что совместный прием НПВС в один день с простагландином не оказывает неблагоприятного воздействия на эффекты мифепристона или простагландина на созревание шейки матки или сократимость матки, и не снижает клиническую эффективность средств для медикаментозного прерывания беременности.

Пеметрексед:

При совместном приеме с НПВС может снижаться выведение пеметрекседа, поэтому при применении НПВС в высоких дозах необходимо проявлять осторожность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать одновременного приема пеметрекседа и НПВС в течение двух дней до и двух дней после приема пеметрекседа.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Диклофенак – действующее вещество Диклоберла® ретард, является нестероидным соединением с выраженным противоревматическим, противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Основным механизмом действия диклофенака, установленным в условиях эксперимента, считается торможение биосинтеза простагландинов. Простагландины играют важную роль в генезе воспаления, боли и лихорадки.

In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, которые достигаются при лечении пациентов, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

Диклоберл® ретард подходит для пациентов, у которых суточная доза 75 мг является подходящей, принимая во внимание клиническую картину. Возможность назначения лекарственного средства, предполагающего возможность однократного применения всей суточной дозы, значительно упрощает долгосрочное лечение и помогает избежать возможной ошибки в дозировке. Диклоберл® ретард дает возможность применения максимальной суточной дозы 150 мг в виде сбалансированного режима два раза в день.

При ревматических заболеваниях противовоспалительные и анальгетические свойства Диклоберла® ретард обеспечивают значительное уменьшение выраженности боли (как в покое, так и при движении), утренней скованности, припухлости суставов и, таким образом, улучшение функционального состояния пациента.

При наличии воспаления, вызванного травмой или хирургическим вмешательством, Диклоберл® ретард быстро устраняет как спонтанную боль, так и боль при движении, а также уменьшает воспалительную припухлость тканей и отек в месте хирургической раны. В клинических исследованиях было установлено, что Диклоберл® ретард проявляет также сильное анальгетическое действие при умеренных и сильно выраженных болевых ощущениях неревматического генеза.

Фармакокинетика

Анализ выведенного с мочой неизмененного диклофенака и его гидроксированных метаболитов показал, что количество высвобожденного и абсорбированного диклофенака такое

же, как и в случае приема эквивалентной дозы диклофенака натрия в форме таблеток с кишечнорастворимым покрытием. Однако системная биодоступность диклофенака (высвобожденного из Диклоберла® ретард) составляет, в среднем, 82 % от соответствующего показателя после приема внутрь кишечнорастворимой таблетки диклофенака в той же самой дозе. Вследствие длительного высвобождения активного вещества из Диклоберла® ретард максимальные концентрации препарата, которые достигаются в плазме, ниже, нежели после приема таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Средний пик концентрации 0,4 мкг/мл или 0,5 мкг/мл (1,25 или 1,6 мкмоль/л) достигается, в среднем, через 4 часа после приема капсулы 100 мг. Прием еды клинически не влияет на всасывание и системную биодоступность Диклоберла® ретард. С другой стороны, средняя концентрация в плазме 13 нг/мл (40 нмоль/л) может отмечаться через 24 часа (16 часов) после приема Диклоберла® ретард 100 мг. Количество абсорбированного действующего вещества находится в линейной зависимости от величины дозы препарата. Так как около половины диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень ("эффект первого прохождения"), площадь под кривой зависимости концентрация/время (AUC) после приема Диклоберла® ретард почти в два раза меньше, чем в случае парентерального введения эквивалентной дозы препарата. После повторного приема Диклоберла® ретард показатели фармакокинетики не изменяются. При соблюдении рекомендованных интервалов между приемами отдельных доз препарата, кумуляции не отмечается. Фармакокинетическое поведение не изменяется после многократного применения. Не происходит аккумуляции при условии, что соблюдаются рекомендуемые интервалы между применениями.

Распределение

99,7 % диклофенака связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином (99,4 %). Объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2-4 часа позже, чем в плазме. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости – 3-6 часов. Через 2 часа после достижения максимальных концентраций в плазме концентрация активного вещества в синовиальной жидкости выше, чем в плазме, и остается более высокой на протяжении 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке одной женщины, кормящей грудью. Количество, потребленное младенцем вместе с грудным молоком, эквивалентно дозе 0,03 мг/кг/день.

Биотрансформация

Биотрансформация диклофенака осуществляется частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но, главным образом, посредством однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5'-гидрокси, 4',5'-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака), большая часть которых конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Два из этих фенольных метаболитов фармакологически активны, но в значительно меньшей степени, чем диклофенак.

Выведение

Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет 263 ± 56 мл/мин. Конечный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Период полувыведения 4-х метаболитов, включая 2 фармакологически активных, так же непродолжителен и составляет 1-3 часа. Один из метаболитов, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак, имеет более длительный период полувыведения. Однако, этот метаболит полностью неактивен в фармакологическом отношении.

Около 60 % примененной дозы препарата выводится с мочой в виде глюкуроновых конъюгатов интактной молекулы активного вещества, а также в виде метаболитов, большинство из которых также превращаются в глюкуроновые конъюгаты. В неизменном виде выводится менее 1 % диклофенака. Оставшаяся часть примененной дозы препарата выводится в виде метаболитов через желчь, с калом.

НД РБ

185 - 2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Линейность

Абсорбируемое количество линейно связано с дозировкой.

Специальные группы пациентов

Связанных с возрастом различий поглощения, метаболизма или выведения лекарственного средства выявлено не было. Тем не менее, у нескольких пожилых пациентов 15-минутная внутривенная инфузия привела к концентрациям в плазме крови на 50% выше, чем ожидалось на основе данных, полученных у молодых здоровых испытуемых.

У пациентов с нарушением функции почек не было выявлено аккумуляции неизмененного действующего вещества на основе данных однократной кинетики при использовании обычной схемы применения. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин вычисленные равновесные уровни гидроксиметаболитов в плазме крови примерно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Метаболиты окончательно выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или недекомпенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболеваний печени.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Несовместимость

До настоящего времени не установлена.

Срок годности

3 года.

По истечении срока годности не использовать.

Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Для защиты от воздействия влаги хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Вид и содержимое упаковки

Капсулы упакованы в блистерные полоски, защищенные от вскрытия при попадании в детские руки. Первичная упаковка состоит из непрозрачной пленки из ПП*-ЦОС**-ПП (20 мкм-300 мкм-20 мкм), соединенной термосваркой с мягкой гладкой алюминиевой фольгой (20 мкм).

Оригинальная упаковка содержит 2 блистера по 10 капсул в каждом с листком-вкладышем, вложенным в каждую упаковку.

Особые меры предосторожности при утилизации препарата и другие указания по обращению с ним

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

Условия отпуска

Препарат Диклоберл® ретард отпускается только по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Берлин-Хеми АГ
Глиникер Вег 125
12489 Берлин
Телефон: (030) 67 07-0
Факс: (030) 67 07-21 20