ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИКЛОБЕРЛ® 100
(DICLOBERL 100)

Склад:
діюча речовина: diclofenac sodium;
1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг;
допоміжна речовина: жир твердий.

Лікарська форма. Супозиторії.
Основні фізико-хімічні властивості: торпедоподібні супозиторії кольору слонової кістки.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені речовини.
Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Дикловерл® 100 містить диклофенак натрію – речовину нестероїдної структури, що чинить виражену аналгетичну та протизапальну дію. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).
Фармакокінетика.
Всмоктування. Всмоктування швидке, але повільніше, ніж при застосуванні таблеток з кишковорозчинним покриттям. Після застосування супозиторіїв Дикловерл® у дозі 50 мг максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 1 годину, але C_{max} на одиницю дози становить близько двох третин від концентрації, що досягається після застосування таблеток із кишковорозчинним покриттям (1,95 ± 0,8 мкг/мл (1,9 мкг/мл = 5,9 мкмоль/л)).
Біодоступність. Як і в разі застосування пероральних лікарських форм препарату, площа під кривою концентрації (AUC) становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні парентеральної дози. Після багаторазового застосування препарату його фармакокінетика не змінюється. Кумуляції препарату не спостерігається за умови дотримання рекомендованого дозування.
Розподіл. Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, головним чином з альбуміном – 99,4 %.
Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його C_{max} досягається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через 2 години після досягнення C_{max} концентрація диклофенаку в синовіальній рідині залишається вищою, ніж у плазмі крові, це явище спостерігається впродовж 12 годин.
Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці в одній годуючої жінки. Передбачувана кількість препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна дозі 0,03 мг/кг/добу.
Метаболізм. Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином – шляхом одноразового і багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.
Виведення. Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення ± СВ). Кінцевий період напівжиття у плазмі крові становить 1-2 години. Період напівжиття у плазмі крові чотирьох метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Близько 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.
Фармакокінетика в окремих групах хворих. Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату в плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових добровольців.
У пацієнтів із порушеннями функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. 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 добровольців. Проте в кінцевому підсумку всі метаболіти виводилися з жовчю.
Пацієнти із порушеннями функції печінки. У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики і метаболізм диклофенаку аналогічні таким, як у пацієнтів без захворювань печінки.

Клінічні характеристики.
Показання.
- Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит;
- больові синдроми з боку хребта;
- ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин;
- посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій;
- гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея та аднексит;
- напади мігрені;
- гострі напади подагри;
- як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад при фаринготонзиліті, отиті.

Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

Протипоказання.
- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад»;
- Дикловерл® 100 як і інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гострий риніт або поліпи в носі;
- невизначені порушення кровотворення;
- активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі);
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП;
- запальні захворювання кишечнику (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт);
- гостра виразка шлунка або кишечнику, кровотеча або перфорація;
- цереброваскулярні або інші активні кровотечі;
- тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації <15 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Особливості застосування»);
- лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);
- застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;
- останній триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування грудию);
- проктит.

Дикловерл® 100 не призначений для застосування дітям та підліткам віком до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інші НПЗП, включаючи саліцилати
Одночасне застосування декількох НПЗП може підвищити ризик шлунково-кишкових виразок та кровотечі через синергічну дію. Тому одночасне застосування диклофенаку з іншими НПЗП не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).
Дигоксин, фенітоїн, літій
Одночасне застосування препарату Дикловерл® 100 та дигоксину, фенітоїну чи літію може підвищити концентрацію цих лікарських засобів у крові. Необхідно перевіряти концентрацію рівня літію у сироватці крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину та фенітоїну в сироватці крові.
Діуретики, β-блокатори, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II
НПЗП можуть зменшувати дію діуретиків та антигіпертензивних лікарських засобів (наприклад, β-блокаторів, інгібіторів АПФ та антагоністів ангіотензину II), тому рівень артеріального тиску слід періодично вимірювати. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, пацієнти зі зневодненням або пацієнти літнього віку із порушенням функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензин II та речовин, які пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай зворотна. Таким чином, комбінацію застосовують із застереженням, особливо пацієнтам літнього віку.
Пацієнтам слід отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та періодично після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, внаслідок збільшення 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 більш часто.
Супутнє застосування Дикловерл® 100 та калійзберігаючих діуретиків може призвести до гіперкаліємії. Тому при супутній терапії рекомендується частий моніторинг рівня калію.
Кортикостероїди
Підвищують ризик шлунково-кишкових виразок або кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)
Підвищують ризик шлунково-кишкових виразок та кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).
Метотрексат
Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівня метотрексату. Слід дотримуватись обережності при застосуванні Дикловерл® 100 протягом 24 години до або після застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗП, включаючи диклофенак, застосовувалися з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.
Циклоспорин
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби, такі як диклофенак натрію, можуть посилювати нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини. 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 інгібітора кальциневрину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують такролімус.
Антикоагулянти та антитромботичні засоби
Рекомендується бути обережним, оскільки супутнє застосування може посилити дію антитромботичних засобів чи антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується бути обережним через те, що супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику геморагії у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому рекомендовано ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.
Пробенецид
Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть гальмувати виведення диклофенаку.
Антидіабетичні лікарські засоби
Клінічні дослідження показали, що диклофенак може застосовуватися разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх терапевтичний ефект. Проте є деякі повідомлення про окремі випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів у процесі лікування диклофенаком. З цієї причини як застережний захід рекомендовано у процесі комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові. Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.
Антибактеріальні хінолони
Існують окремі повідомлення про судоми, які можливо виникли через супутнє застосування похідних хінолону та НПЗП. Це може спостерігатися у пацієнтів з наявністю або з відсутністю у попередньому анамнезі епілепсії або судом. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолону пацієнтам, які вже отримують НПЗП.
Колестипол та холестірамін
Ці засоби можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується застосовувати диклофенак приймайні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.
Серцеві глікозиди
Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП у пацієнтів може посилити серцеву недостатність, знизити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.
Міфепристон. НПЗП не слід застосовувати протягом 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити ефект міфепристону.
Потужні інгібітори CYP2C9
Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад, з такими як сульфінпіразон та вориконазол), що може призвести до значного збільшення C_{max} та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.
Індуктори CYP2C9
Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Особливості застосування.
Загальні
Слід уникати одночасного застосування Дикловерл® 100 із іншими НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.
Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та шлунково-кишкові й серцево-судинні ризики).
Плацебо-контрольовані дослідження вказали на підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чи цей ризик безпосередньо корелює з селективністю ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗП, все ще залишається невідомим.
Слід уникати одночасного застосування Дикловерл® 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.
Оскільки в даний час відсутні порівняні дані клінічних досліджень стосовно довгострокового лікування із використанням максимальної дози диклофенаку, можливість подібного підвищення ризику не може бути виключена. Доки не з'являться такі дані, перед використанням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку співвідношення користь-ризик у пацієнтів з клінічно підтвердженими коронарною хворобою серця, цереброваскулярними порушеннями, оклюзійними захворюваннями периферичної артерії або значними факторами ризику (наприклад, гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курінням). Через цей ризик слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу.
Пацієнти літнього віку
Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.
У пацієнтів літнього віку існує підвищена частота побічних реакцій на НПЗП, особливо таких як шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація. Такі шлунково-кишкові реакції загалом мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку та можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
У рідкісних випадках, як і при застосуванні інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.
Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям, Дикловерл® як і інші НПЗП, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.
Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації
Про шлунково-кишкові (ШК) кровотечі, виразки або перфорації, які можуть бути летальними, повідомлялось при застосуванні усіх НПЗП у будь-який час при лікуванні, із наявністю або без застережних симптомів або серйозних ШК явищ в анамнезі.
Ризик ШК кровотечі, виразки або перфорації підвищується при збільшеній дози НПЗП у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо якщо ускладнено геморагією чи перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Такі пацієнти повинні починати та підтримувати лікування найнижчими доступними дозами.
Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози аспірину, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад, мізопростолу або інгібіторів протонної помпи) (див. нижче та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам зі ШК токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо ШК кровотечі), особливо на початковій стадії лікування. Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромботичні засоби (наприклад, аспірин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо у пацієнтів, які отримують Дикловерл® 100, виникла ШК кровотеча або виразка, застосування препарату необхідно припинити.
НПЗП слід застосовувати з обережністю та під ретельним медичним наглядом пацієнтам із симптомами, що свідчать про можливі ШК порушення, в анамнезі із допустимою шлунковою або кишковою виразкою, кровотечею або перфорацією, або в анамнезі зі ШК захворюваннями (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть бути погіршені (див. розділ «Побічні реакції»).
НПЗП, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані із підвищеним ризиком неспроможності шлунково-кишкових анастомозів. При застосуванні диклофенаку після шлунково-кишкових операцій рекомендується пильний медичний нагляд та обережність.
Вплив на серцево-судинну систему
Пацієнтам із встановленим серцево-судинним захворюванням (наприклад серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій) або неконтрольованою гіпертензією застосування препарату Дикловерл® 100 зазвичай не рекомендується.
Призначити диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки і тільки в дозах до 100 мг на добу, якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів. 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.
Для пацієнтів з 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).
Необхідно періодично оцінювати потребу пацієнта в полегшенні симптомів та відповідь на терапію, особливо якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів.
Пацієнти мають бути поінформовані про необхідність контролювати появу симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад болю в грудях, задишки, слабкості, нерозбірливого мовлення), які можуть виникнути без попередження. У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.
Шкірні реакції
Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з них летальні, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), які виникали у зв'язку із застосуванням НПЗП (див. розділ «Побічні реакції»).
У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків впродовж першого місяця лікування. Застосування препарату Дикловерл® 100 необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражених слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.
Як і у разі застосування інших НПЗП, в окремих випадках можуть виникнути алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.
Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини
У пацієнтів із системним червоним вовчаком і змішаними захворюваннями сполучної тканини можливе підвищення ризику розвитку асептичного менінгіту.
Вплив на печінку.
Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли диклофенак призначається пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись. Як і при застосуванні інших НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися. Якщо Дикловерл® 100 застосовувати довготривало або повторювано, як застережний захід рекомендовано регулярно спостерігати за функцією печінки. Слід негайно припинити застосування препарату Дикловерл® 100 якщо виникли клінічні ознаки порушення функції печінки. При застосуванні диклофенаку гепатит може виникнути без продромальних симптомів. Застереження є необхідним у разі, якщо диклофенак застосовується пацієнтам із печінковою порфірією, через ймовірність провокування нападу. При довготривалому лікуванні лікарським засобом Дикловерл® призначається регулярне спостереження за функціями печінки як застережний захід. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та якщо клінічні симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, ознаки шкірного висипання), застосування препарату Дикловерл® 100 слід припинити.
Окрім підвищення рівнів печінкових ферментів, були отримані поодинокі повідомлення про тяжкі печінкові реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність.
Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, коли Дикловерл® 100 застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через ймовірність провокування нападу.
Вплив на нирки
Завдяки важливості простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗП, включаючи диклофенак, часто (1–10 %) призводить до набряків та гіпертензії.
Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції нирок, 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 (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках як застережний захід при застосуванні диклофенаку рекомендується контролювати функцію нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.
Вплив на гематологічні показники
При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується моніторинг усіх показників крові.
Диклофенак може зворотно 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), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами), частіше виникають реакції на НПЗП, такі як загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями (наприклад свербіж або кропив'янка) на інші речовини.
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 мають бронхіальну астму в анамнезі.
Інші дані
Дикловерл® 100 слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик:
- при вродженому порушенні метаболізму порфірину (наприклад гостра інтермітуюча порфірія);
- при системному червоному вовчаку (СЧВ) та змішаному захворюванні сполучної тканини (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарю особливо ретельно слід контролювати наступних пацієнтів (готовність до надзвичайної ситуації):
- пацієнтів з астмою, сінною гарячкою, назальними поліпами або хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо такими, що пов'язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами), оскільки для них існує підвищений ризик виникнення алергічних реакцій. Це може бути проявлено нападами астми (так звана аналгетична астма), набряком Квінке або кропив'янкою;
- пацієнтів, які мають алергічні реакції на інші речовини, наприклад шкірні реакції, свербіж або кропив'янка, оскільки підвищений ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості існує для них так само, як і при застосуванні препарату Дикловерл® 100.

Тяжкі гострі реакції підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичний шок) спостерігалися рідко. Терапію слід припинити при перших ознаках реакцій підвищеної чутливості після застосування препарату Диклоберл® 100. Відповідно до симптомів спеціалізований персонал повинен розпочати необхідні медичні заходи.
Реакції підвищеної чутливості також можуть розвинутися до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Наявні симптоми таких реакцій можуть включати біль за грудиною, що виникає при алергічній реакції на диклофенак.
Диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів, тому пацієнти із порушеннями коагуляції повинні бути під ретельним наглядом.
Як і інші НПЗП, диклофенак може маскувати ознаки та симптоми інфекції через його фармакодинамічні властивості.
Якщо виникають ознаки інфекції або погіршення стану під час застосування препарату Диклоберл® 100, пацієнту рекомендується негайний візит до лікаря. Слід визначити необхідність у протиінфекційній/антибіотикотерапії.
При тривалому застосуванні препарату Диклоберл® 100 слід регулярно перевіряти функцію нирок та показники крові.
При тривалому застосуванні знеболювальних засобів може виникнути головний біль, який не варто лікувати збільшенням дози лікарського засобу.
Загалом, звичне застосування знеболювальних засобів, особливо комбінація декількох знеболюючих активних речовин, може призвести до постійного ураження нирок з ризиком ниркової недостатності (аналгетична нефропатія).
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.
Щодо жіночої фертильності див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
За відсутності абсолютної потреби не можна застосовувати диклофенак у першому чи другому триместрі вагітності. У першому та другому триместрах вагітності препарат Диклоберл® 100 можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо. Як і інші НПЗП, препарат протипоказаний в останньому триместрі вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).
Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на перебіг вагітності та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітора 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 інгібітора 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.
Під час першого та другого триместру вагітності диклофенак не можна застосовувати, якщо тільки це є безсумнівною необхідністю. Якщо жінка, яка застосовує диклофенак, намагається завагітніти або вже вагітна на першому та другому триместрі вагітності, дозу слід підтримувати якомога нижчою, тривалість лікування якомога коротшою.
Під час третього триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати *на плід таким чином:*
- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніозом;

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, диклофенак протипоказаний під час третього триместру вагітності.
Період годування груддю.
Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим диклофенак не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля. Якщо лікування є життєво необхідним, слід перевести дитину на штучне вигодовування.
Фертильність у жінок.
Як і інші НПЗП, Диклоберл® 100 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® 100. Щодо тварин, з огляду на відповідні дані, не може бути виключене порушення фертильності у самців. Значущість цих даних для людей незрозуміла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Оскільки при застосуванні препарату Диклоберл® 100 у високих дозах можуть виникати небажані впливи на центральну нервову систему, такі як втома і запаморочення, здатність реагувати і здатність брати активну участь у дорожньому русі та експлуатувати машини можуть бути порушені в окремих випадках. Це стосується більшою мірою при застосуванні препарату в поєднанні з алкоголем. Пацієнти, які зазнають таких наслідків, повинні утримуватися від керування автомобілем або використання машин.

Спосіб застосування та дози.
Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів.
Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення.
Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечнику.
Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг на добу.
Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг).
При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг на добу. Початкова доза може бути 50-100 мг на добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг на добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.
Для лікування нападів мігрені курс слід починати в дозі 100 мг при появі перших ознак початку нападу. У разі необхідності в той же день може бути застосований другий супозиторій (100 мг диклофенаку). У разі необхідності у наступні дні лікування можна продовжити (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг, дозу розподілити на 2-3 застосування).
Пацієнти літнього віку
Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату Диклоберл® 100 не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗП потрібно застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, оскільки вони зазвичай більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.
Порушення функції нирок
Застосування Диклоберл® 100 протипоказане пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²; див. розділ «Протипоказання»).
Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати Диклоберл® 100 пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Порушення функції печінки
Застосування Диклоберл® 100 протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).
Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати Диклоберл® 100 пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.
Супозиторії Диклоберл® 100 не застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років. Щодо застосування у дітей та підлітків дивись також розділ «Протипоказання»).

Передозування.
а) Симптоми передозування
Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Центральні нервові порушення, такі як головний біль, запаморочення, головокружіння, збудження, кома, сонливість, шум у вухах та втрата свідомості (також міоклональні судоми у дітей), як і абдомінальний біль, діарея, нудота і блювання можуть виникнути як симптоми передозування. Додатково можливе виникнення ШК кровотечі, так само як і порушення функції печінки та нирок, гостра ниркова недостатність і ураження печінки можливі у разі тяжкої інтоксикації. Також може бути артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання та ціаноз.
б) Терапевтичні заходи при передозуванні
Специфічного антидоту не існує.
Допомога при гострому отруєнні НПЗП, включаючи диклофенак, по суті складається із допоміжних заходів та симптоматичного лікування. При ускладненнях, таких як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади та пригнічення дихання, слід застосовувати допоміжні заходи та симптоматичне лікування.
Спеціальні заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, ймовірно, не допомагають у ліквідації НПЗП, включаючи диклофенак, через високе зв'язування з протеїнами та активним метаболізмом. Протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, дорослим слід розглянути можливість промивання шлунка протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи.

Побічні реакції.
При оцінці побічних реакцій застосовувалась наступна частота:
Дуже часто: ≥ 1/10,
Часто: ≥ 1/100, < 1/10,
Нечасто: ≥ 1/1000, < 1/100,
Рідко: ≥ 1/10000, < 1/1000,
Дуже рідко: < 1/10000,
Частота невідома: неможливо оцінити із наявних даних.
Слід враховувати, що нижчеказначені побічні реакції є дозозалежні та мінливі.
Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту.
Можливі пептична виразка, перфорація або ШК кровотеча, іноді летальна, особливо у людей літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, здуття, запор, диспепсію, абдомінальний біль, мелену, гематемезис, гастрит, виразковий стоматит, загострення виразкового коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»).
Зокрема ризик виникнення ШК кровотеч залежить від дози та тривалості застосування.
Повідомлялось про набряк, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність, що пов'язано із застосуванням НПЗП.
Клінічні випробування та епідеміологічні дані послідовно вказують на підвищений ризик артеріальних тромботичних випадків (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт), пов'язаних із застосуванням диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при тривалому лікуванні (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
Інфекції та інвазії
Дуже рідко описано загострення інфекційно-пов'язаних запалень (наприклад, розвиток некротичного фасциту), що збігається з системним застосуванням НПЗП. Можливо, це пов'язано з механізмом дії НПЗП.
Якщо при застосуванні препарату Диклоберл® 100 виникають ознаки інфекції або стан погіршується, пацієнту рекомендується невідкладний візит до лікаря. Необхідно дослідити, чи є показанням протиінфекційна/антибіотикотерапія.
Дуже рідко при застосуванні диклофенаку спостерігалися симптоми асептичного менінгіту з ригідністю шиї, головним болем, нудотою, блюванням, гарячкою або помутнінням свідомості. Пацієнти з аутоімунними захворюваннями (СЧВ, змішана хвороба сполучної тканини) можливо до цього мають схильність.
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи
Дуже рідко: порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), гемолітична та апластична анемія. Першими ознаками можуть бути гарячка, біль у горлі, поверхневі ранки в роті, грипоподібні симптоми, серйозна апатія, кровотеча з носа та шкірна кровотеча. Протягом довготривалої терапії слід регулярно перевіряти кількість крові.
Порушення з боку імунної системи
Часто: реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж.
Нечасто: кропив'янка.
Пацієнт повинен бути проінформований про те, що у такому випадку слід відразу звернутися до лікаря та більше не застосовувати Диклоберл® 100.
Рідко: підвищена чутливість, анафілактична та анафілактоїдна реакція (включно із звуженням дихальних шляхів, зупинкою дихання, прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія та шок).
Дуже рідко: ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).
Якщо один із цих симптомів виник, навіть вперше, застосування препарату Диклоберл® 100 не слід продовжувати та необхідно негайно звернутися до лікаря.
Дуже рідко: алергічний васкуліт та пневмонія.
Порушення з боку психіки
Дуже рідко: психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття, дезорієнтація, дратівливість.
Порушення з боку нервової системи
Часто: центральні нервові порушення, такі як головний біль, запаморочення, головокружіння, збудження, дратівливість або сонливість.
Рідко: сонливість, втомленість.
Дуже рідко: парестезія, порушення відчуття смаку, порушення пам'яті, занепокоєння, дезорієнтація, судоми, тремор, цереброваскулярні порушення, асептичний менінгіт, інсульт.
Частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.
Порушення з боку органів зору
Дуже рідко: розлади зору (затуманення зору та диплопія).
Частота невідома – неврит зорового нерва.
Порушення з боку органів слуху та лабіринту
Часто: вертиго.
Дуже рідко: дзвін у вухах, розлади слуху.
Порушення з боку серця
Часто: артеріальна гіпертензія.
Нечасто: відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія.
Дуже рідко: васкуліт.
Частота невідома: синдром Коуніса.
Порушення з боку судин
Дуже рідко: гіпертензія.
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння
Рідко: астма (включаючи задишку).
Дуже рідко: пневмоніт.
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту
Часто: шлунково-кишкові скарги такі як, нудота, блювання та діарея, а також легка шлунково-кишкова кровотрата, яка у виключних випадках може призвести до анемії, диспепсія, здуття,
абдомінальний біль, анорексія, зменшення апетиту, а також шлунково-кишкові виразки, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку).
Часто при застосуванні супозиторіїв може виникати виділення кров'яного слизу та болюча дефекація.
Нечасто: гематемезис, мелена або геморагічна діарея.
Рідко: гастрит, гастроінтестинальні геморагії, виразки шлунка і кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктит.
Дуже рідко: стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, ураження стравоходу, скарги у нижній частині живота, такі як коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт або загострення виразкового коліту або хвороби Крона), запор, панкреатит, діафрагмоподібний стеноз кишечнику, загострення геморою.
Частота невідома: ішемічний коліт.
Пацієнт повинен бути проінформований про необхідність припинити застосування лікарського засобу та негайно звернутися до лікаря, якщо виникли виражений біль у верхній частині живота або мелена чи гематемезис.
Порушення з боку гепатобіліарної системи
Часто: підвищення рівня трансаміназ, жовтяниця.
Нечасто: ураження печінки, особливо при довготривалій терапії, гепатит із жовтяницею або без неї (дуже рідко приймають швидкий курс, навіть без продромальних симптомів).
Рідко: розлади печінки.
Дуже рідко: блискавичний гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.
При тривалому лікуванні печінкові показники повинні регулярно перевірятися.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини
Часто: висипання.
Рідко: кропив'янка.
Нечасто: випадіння волосся.
Дуже рідко: висипання у вигляді пухирів, екзантема, екзема, еритема, мультиформна еритема, реакції фоточутливості, пурпура (у тому числі алергічна пурпура) та бульозні висипання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, пурпура Шенлейна–Геноха, свербіж.
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи
Часто: затримка рідини.
Нечасто: утворення набряків, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ниркову недостатність.
Дуже рідко: ураження ниркових тканин (інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз), яке може супроводжуватися гострою ниркову недостатністю, протеїнурією та/або гематурією. Нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирки.
Тому слід регулярно контролювати функцію нирок.
Загальні порушення і порушення у місці введення
Часто: подразнення у місці введення.
Рідко: набряк.
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – імпотенція.
Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту), пов'язаних із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.
Зорові порушення.
Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, являються ефектами класу НПЗП і, як правило, є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.
Повідомлення про можливі побічні реакції
Повідомлення про можливі побічні реакції є дуже важливими у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. До працівників охорони здоров'я звертаються із проханням повідомляти про будь-які можливі побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.
Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Упаковка. 5 супозиторіїв у блістері; 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник
БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.