

## **Состав**

*Действующее вещество:* диклофенак натрия.

1 суппозиторий содержит диклофенака натрия 50 мг.

*Вспомогательные вещества:* пропилгалат, этанол 96%, крахмал кукурузный, жир твердый.

## **Лекарственная форма**

Суппозитории.

*Основные физико-химические свойства:* торпедообразные суппозитории от белого до желтоватого цвета с вогнутым основанием.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные средства. Производные уксусной кислоты и родственные вещества.

Код АТХ М01А В05.

## **Фармакодинамика**

Диклоберл® 50 содержит диклофенак натрия - вещество нестероидной структуры, оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие. Он является ингибитором простагландинсинтетазы (ЦОГ).

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.*

Всасывание быстрое, но медленнее, чем при применении таблеток с кишечнорастворимым покрытием. После применения суппозитория Диклоберл® 50 в дозе 50 мг максимальная концентрация в плазме крови максимальная концентрация достигается через 1 час, но максимальная концентрация на единицу дозы составляет около двух третей от концентрации, достигаемой после применения таблеток с кишечнорастворимым покрытием ( $1,95 \pm 0,8$  мкг / мл ( $1,9$  мкг / мл =  $5,9$  мкмоль / л).

*Биодоступность.*

Как и в случае применения пероральных лекарственных форм препарата, площадь под кривой концентрации (AUC) составляет примерно половину от значения, полученного при применении парентеральной дозы. После многократного применения препарата его фармакокинетика не меняется. Кумуляции препарата не наблюдается при условии соблюдения рекомендуемых доз.

#### *Распределение.*

Связывание диклофенака с белками плазмы крови составляет 99,7%, главным образом с альбумином - 99,4%.

Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2-4 часа позже, чем в плазме крови.

Воображаемый период полувыведения из синовиальной жидкости составляет 3-6 часов. Через 2 часа после достижения максимальной концентрации в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости остается выше, чем в плазме крови это явление наблюдается на протяжении 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг / мл) в грудном молоке в одной кормящей женщины. Предполагаемое количество препарата, попадает в организм младенца с грудным молоком, эквивалентна дозе 0,03 мг / кг / сут.

#### *Метаболизм.*

Диклофенак метаболизируется частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но главным образом - путем однократного и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большая часть которых образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Два из этих фенольных метаболитов биологически активны, но значительно меньше, чем диклофенак.

#### *Выведение.*

Общий системный клиренс диклофенака из плазмы крови составляет  $263 \pm 56$  мл / мин (среднее значение  $\pm$  CO). Конечный период полувыведения из плазмы крови составляет 1-2 часа. Период полураспада крови четырех метаболитов, в том числе двух фармакологически активных, также непродолжителен и составляет 1-3 часа. Около 60% дозы препарата выводится с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой интактной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. В неизменном виде выводится менее 1% диклофенака. Остальные дозы препарата выводятся в виде метаболитов с калом.

### *Фармакокинетика у отдельных групп больных.*

Влияние возраста пациента на всасывание, метаболизм и выведение препарата не наблюдалось, кроме того факта, что у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная инфузия привела к высшей на 50% концентрации препарата в плазме крови, чем это ожидалось в молодых здоровых добровольцев.

У пациентов с нарушениями функции почек, получавших терапевтические дозы, можно не ожидать накопления неизмененного активного вещества, исходя из кинетики препарата после однократного применения. У больных с клиренсом креатинина менее 10 мл / мин расчетные равновесные концентрации гидроксированных метаболитов в плазме крови приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Однако в конечном итоге все метаболиты выводились с желчью.

### *Пациенты с нарушениями функции печени.*

У больных хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели фармакокинетики и метаболизм диклофенака аналогичны таковым, как у пациентов без заболеваний печени.

### **Показания**

- Воспалительные и дегенеративные формы ревматизма: ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, включая спондилоартрит;
- Болевые синдромы со стороны позвоночника;
- Ревматические заболевания внесуставных мягких тканей;
- Посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением и отеком, особенно после стоматологических и ортопедических операций;
- Гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например первичная дисменорея и аднексит;
- Приступы мигрени;
- Острые приступы подагры;
- Как вспомогательное средство при тяжелых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, сопровождающихся мучительным ощущением, например при фаринготонзиллите, отите.

В соответствии с общими терапевтическими принципами, основное заболевание следует лечить средствами базисной терапии. Лихорадка сама по себе не является показанием для применения препарата.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу лекарственного средства, перечисленные в разделе «Состав»;
- Диклоберл® 50 как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противопоказан пациентам, у которых в ответ на прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП возникают приступы бронхиальной астмы, крапивница, ангионевротический отек, острый ринит или полипы в носу;
- Неопределенные нарушения кроветворения;
- Активная форма язвенной болезни / кровотечения или рецидивирующее язвенная болезнь / кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизоды диагностированной язвы или кровотечения);
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанные с предыдущим лечением НПВП;
- Воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит);
- Острая язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация;
- Цереброваскулярные или другие активные кровотечения;
- Тяжелые нарушения функции печени или почек, печеночная недостаточность, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <15 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Особенности применения»);
- Лечение предоперационной боли при аорто-коронарном шунтировании (или использования аппарата искусственного кровообращения);
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); ишемическая болезнь сердца у пациентов, имеющих стенокардию, перенесших инфаркт миокарда заболевания периферических артерий и / или цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеют эпизоды преходящих ишемических атак;
- Последний триместр беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»)
- Проктит.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Другие НПВП, включая салицилаты.*

Одновременное применение нескольких НПВП может повысить риск желудочно-кишечных язв и кровотечения из синергическое действие. Поэтому одновременное применение диклофенака с другими НПВП не рекомендуется

(см. Раздел «Особенности применения»).

*Дигоксин, фенитоин, литий.*

Одновременное применение препарата Диклоберл® и дигоксина, фенитоина или лития может повысить концентрацию этих лекарственных средств в крови.

Необходимо проверять концентрацию уровня лития в сыворотке крови.

Рекомендуется мониторинг уровня дигоксина и фенитоина в сыворотке крови.

*Диуретики, β-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II.*

НПВП могут уменьшать действие диуретиков и антигипертензивных лекарственных средств (например, β-блокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II), поэтому уровень артериального давления следует периодически измерять.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, пациенты с обезвоживанием или пациенты пожилого возраста с нарушениями функции почек) одновременное применение ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II и веществ, которые подавляют ЦОГ, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, которая обычно обратная. Таким образом, сочетание применяют с оговоркой, особенно пациентам пожилого возраста.

Пациентам следует получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и периодически после нее, особенно по диуретиков и ингибиторов АПФ, вследствие увеличения риска нефротоксичности.

*Препараты, как известно, вызывают гиперкалиемию.*

Сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с увеличением уровня калия в сыворотке крови, поэтому мониторинг состояния пациентов следует проводить более часто.

Одновременное применение препарата Диклоберл® и калийсберегающих диуретиков может привести к гиперкалиемии. Поэтому при одновременном применении рекомендуется частый мониторинг уровня калия.

*Кортикостероиды.*

Повышают риск желудочно-кишечных язв или кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Повышают риск желудочно-кишечных язв и кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Метотрексат.*

Диклофенак может подавлять клиренс метотрексата в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня метотрексата. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Диклоберл® в течение 24 часов до или после применения метотрексата, поскольку в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

Были зарегистрированы случаи серьезной токсичности, когда метотрексат и НПВП, включая диклофенак, применялись с интервалом в пределах 24 часов. Это взаимодействие опосредовано через накопление метотрексата в результате нарушения почечной экскреции в присутствии НПВП.

#### *Циклоспорин.*

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как диклофенак натрия, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина из-за влияния на почечные простагландины. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем для пациентов, не применяющих циклоспорин.

#### *Такролимус.*

При применении НПВП с такролимусом возможно повышение риска нефротоксичности, что может быть опосредовано через почечные антипростагландин эффекты НПВП и ингибитора кальциневрина, в связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем пациентам, не применяющим такролимус.

#### *Антикоагулянты и антитромботические средства.*

Рекомендуется соблюдать осторожность, поскольку одновременное применение может усилить действие антитромботических средств или антикоагулянтов, таких как варфарин (см. Раздел «Особенности применения»). Рекомендуется соблюдать осторожность из-за того, что одновременное применение может повысить риск кровотечения.

Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска геморрагии у пациентов, применяющих одновременно диклофенак и антикоагулянты. Поэтому рекомендуется тщательно наблюдать за такими

пациентами. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак в высоких дозах может временно подавлять агрегацию тромбоцитов.

#### *Пробенецид.*

Лекарственные средства, содержащие пробенецид, могут тормозить выведение диклофенака.

#### *Противодиабетические лекарственные средства.*

Клинические исследования показали, что диклофенак может применяться вместе с пероральными гипогликемическими средствами без влияния на их терапевтический эффект. Однако есть некоторые сообщения об отдельных случаях как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало необходимость изменения дозы противодиабетических средств в процессе применения диклофенака.

По этой причине в качестве меры предосторожности рекомендуется в процессе комбинированной терапии контролировать уровень глюкозы в крови. Также имеются отдельные сообщения о случаях метаболического ацидоза при одновременном применении с диклофенаком, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

#### *Антибактериальные хинолоны.*

Существуют отдельные сообщения о судорогах, которые возможно возникли из-за одновременное применение производных хинолона и НПВП. Это может наблюдаться у пациентов с наличием или отсутствием в предыдущем анамнезе эпилепсии или судом. Таким образом, следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении хинолонов пациентам, которые уже получают НПВП.

#### *Колестипол и холестирамин.*

Эти средства могут вызвать задержку или уменьшение абсорбции диклофенака. Таким образом, рекомендуется применять диклофенак по крайней мере за час до или через 4-6 часов после применения колестипола / холестирамина.

#### *Сердечные гликозиды.*

Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП у пациентов может усилить сердечную недостаточность, снизить СКФ и повысить уровень гликозидов в плазме крови.

#### *Мифепристон.*

НПВП не следует применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить эффект мифепристона.

#### *Мощные ингибиторы CYP2C9.*

Осторожность рекомендуется при совместном назначении диклофенака с мощными ингибиторами CYP2C9 (например, с такими как сульфинпразон и вориконазол), что может привести к значительному увеличению C<sub>max</sub> в плазме крови и экспозиции диклофенака вследствие угнетения метаболизма диклофенака.

#### *Индукторы CYP2C9.*

Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например рифампицин). Это может привести к значительному снижению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

### **Особенности применения**

#### *Общие.*

Следует избегать одновременного применения Диклоберл® с другими НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за отсутствия каких-либо доказательств синергического эффекта и в связи с потенциальными аддитивными побочными эффектами.

Чтобы минимизировать побочные эффекты, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов (см. Раздел «Способ применения и дозы» и желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые риски).

Плацебо-контролируемые исследования указали на повышенный риск развития тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при применении определенных селективных ингибиторов ЦОГ-2. Или этот риск напрямую коррелирует с селективностью ЦОГ-1 / ЦОГ-2 отдельных НПВП, все еще остается неизвестным.

Следует избегать одновременного применения Диклоберл® с системными НПВП, такими как селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, из-за отсутствия каких-либо доказательств синергического эффекта и в связи с потенциальными аддитивными побочными эффектами.



Поскольку в настоящее время отсутствуют сопоставимые данные клинических исследований по долгосрочного лечения с использованием максимальной дозы диклофенака, возможность подобного повышения риска не может быть исключена.

Пока не появятся такие данные, перед использованием диклофенака следует проводить тщательную оценку соотношения польза-риск у пациентов с клинически подтвержденным коронарной болезнью сердца, цереброваскулярными нарушениями, окклюзионными заболеваниями периферической артерии или значительными факторами риска (например, гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением). Из-за этого риск следует применять минимальную эффективную дозу в течение короткого периода времени.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Необходима осторожность в отношении пациентов пожилого возраста. В частности, рекомендуется применять самую низкую эффективную дозу ослабленным пациентам пожилого возраста с низкой массой тела.

У пациентов пожилого возраста существует повышенная частота побочных реакций на НПВП, особенно таких как желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация. Такие желудочно-кишечные реакции в целом имеют более серьезные последствия у пациентов пожилого возраста и могут быть летальными (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

В редких случаях, как и при применении других НПВП, могут наблюдаться аллергические реакции, в том числе анафилактические / анафилактоидные реакции, даже без предварительного воздействия диклофенака.

Благодаря своим фармакодинамическим свойствам, Диклоберл® как и другие НПВП, может маскировать признаки и симптомы инфекции.

#### *Желудочно-кишечные кровотечения, язвы и перфорации.*

О желудочно-кишечных (ИК) кровотечениях, язвах или перфорациях, которые могут быть летальными, сообщалось при применении всех НПВП в любое время при лечении, с наличием или без меры симптомов или серьезных ЖК явлений в анамнезе.

Риск ЖК кровотечения, язвы или перфорации повышается при увеличении дозы НПВП у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если затруднено геморрагии или перфорацией (см. Раздел «Противопоказания»), и у пациентов пожилого возраста. Такие пациенты должны начинать и поддерживать лечение низкими

доступными дозами.

Для таких пациентов, а также для тех, кто нуждается в сопутствующего применения лекарственных средств, содержащих низкие дозы аспирина, следует рассмотреть вопрос о применении комбинированной терапии с применением защитных средств (например, мизопростола или ингибиторов протонной помпы) (см. Ниже и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам с ШК токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, следует сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно ШК кровотечения), особенно на начальной стадии лечения.

Предостережение также нужны для больных, получающих одновременно лекарственные средства, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например, варфарин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромботические средства (например, аспирин) (см. Раздел « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если у пациентов, получающих Диклоберл®, возникла ШК кровотечение или язва, применение препарата необходимо прекратить.

НПВП следует применять с осторожностью и под тщательным контролем пациентам с симптомами, свидетельствующими о возможных ШК нарушения в анамнезе с допустимой желудочной или кишечной язвой, кровотечением или перфорацией, или в анамнезе со ШК заболеваниями (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут быть ухудшены (см. раздел «Побочные реакции»).

НПВП, включая диклофенак, могут быть связаны с повышенным риском несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов. При применении диклофенака после желудочно-кишечных операций рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему.*

Пациентам с установленным сердечно-сосудистым заболеваниям (например сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, болезнью периферических артерий) или неконтролируемой гипертензией применение препарата Диклоберл® обычно не рекомендуется.

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска кардиоваскулярных явлений (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной

клинической оценки и только в дозах до 100 мг в сутки, если продолжительность терапии составляет более 4 недель.

Поскольку кардиоваскулярные риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять как можно более короткий период и в самой эффективной дозе. Следует периодически просматривать потребность пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию.

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и / или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимо проведение соответствующего мониторинга и рекомендации, поскольку в связи с применением НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг / сут) и при длительном лечении может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например инфаркта миокарда или инсульта).

Необходимо периодически оценивать потребность пациента в облегчении симптомов и ответ на терапию, особенно если продолжительность терапии составляет более 4 недель.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости контролировать появление симптомов серьезных артериальных тромбоэмболических явлений (например боли в груди, одышки, слабости, неразборчивого вещания), которые могут возникнуть без предупреждения. В случае возникновения такого явления пациенты должны немедленно обратиться к врачу.

#### *Кожные реакции.*

Очень редко сообщалось о серьезных кожных реакций, некоторые из них летальные, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), которые возникали в связи с применением НПВП (см. Раздел «Побочные реакции»).

У пациентов высокий риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии: появление реакции отмечается в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Применение препарата Диклоберл® необходимо прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражениях слизистой оболочки или при появлении любых других признаков повышенной чувствительности.

Как и в случае применения других НПВП, в отдельных случаях могут возникнуть аллергические реакции, включая анафилактические / анафилактоидные реакции, даже без предварительного воздействия диклофенака.

*Системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани.*

У пациентов с системной красной волчанкой и смешанными заболеваниями соединительной ткани возможно повышение риска развития асептического менингита.

*Влияние на печень.*

Тщательное медицинское наблюдение нужен в случае, когда диклофенак назначают пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться. Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, уровень одного или нескольких ферментов печени может повышаться. Если Диклоберл® применять длительно или повторяющиеся, в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярно контролировать функцию печени.

Следует немедленно прекратить применение препарата Диклоберл® при возникновении клинических признаков нарушения функции печени. При применении препарата Диклоберл® гепатит может возникнуть без продромальных симптомов. Предостережение необходимы в случае, если диклофенак применяется пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности провоцирования приступа.

При длительном лечении лекарственным средством Диклоберл® 50 назначается регулярное наблюдение за функциями печени в качестве меры предосторожности. Если нарушения функции печени сохраняются или ухудшаются и если клинические симптомы могут быть связаны с прогрессирующими заболеваниями печени или наблюдаются другие проявления (например эозинофилия, признаки кожной сыпи), применение препарата Диклоберл® 50 следует прекратить.

Кроме повышения активности печеночных ферментов, были получены единичные сообщения о тяжелых печеночных реакциях, включая желтуху и молниеносный гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности.

Течение заболеваний, таких как гепатит, может проходить без продромальных симптомов. Предостережение необходимы в случае, когда Диклоберл® 50 применяют пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности провоцирования приступа.

### *Влияние на почки.*

Благодаря важности простагландинов для поддержки почечного кровотока длительное лечение большими дозами НПВП, включая диклофенак, часто (1-10%) приводит к отекам и гипертензии.

Поскольку при лечении НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков, особое внимание следует уделить пациентам с нарушениями функции почек, пациентам пожилого возраста, пациентам, получающим сопутствующую терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на функцию почек, а также пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости с любой причине, например до или после серьезного хирургического вмешательства (см. раздел «Противопоказания»).

В таких случаях в качестве меры предосторожности при применении диклофенака рекомендуется контролировать функцию почек. Прекращение терапии обычно приводит к возвращению к состоянию, которое предшествовало лечению.

### *Влияние на гематологические показатели.*

При длительном применении данного препарата, как и других НПВП, рекомендуется мониторинг всех показателей крови.

Диклофенак может обратно подавлять агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за пациентами с нарушением гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

### *Астма в анамнезе.*

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (то есть полипами), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными ринитов симптомами), чаще возникают реакции на НПВП, такие как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков / анальгетическая астма), отек Квинке, крапивница. В связи с этим таким пациентам рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается пациентов с аллергическими реакциями (например зуд, крапивница) на другие вещества.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия и другие НПВП могут спровоцировать развитие бронхоспазма при применении пациентам, страдающим бронхиальной астмой

или имеющие бронхиальной астмой в анамнезе.

*Другие данные.*

Диклоберл® следует применять только после тщательной оценки соотношения польза / риск:

- при врожденном нарушении метаболизма порфирина (например, острая интермиттирующая порфирия);
- при системной красной волчанки (СКВ) и смешанном заболевании соединительной ткани (см. Раздел «Побочные реакции»).

Доктор особенно тщательно следует контролировать таких пациентов (готовность к чрезвычайной ситуации):

- пациентов с астмой, сенной лихорадкой, полипами или хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно такими, которые связаны с аллергическими, подобными ринитов, симптомами), поскольку для них существует повышенный риск возникновения аллергических реакций. Это может быть проявлено приступами астмы (так называемая анальгетическое астма), отеком Квинке или крапивницей;
- пациентов с аллергические реакции на другие вещества, например кожные реакции, зуд, крапивница, поскольку повышенный риск возникновения реакций гиперчувствительности существует для них так же, как и при применении препарата Диклоберл®.

Тяжелые острые реакции повышенной чувствительности (например, анафилактический шок) наблюдались редко. Терапию следует прекратить при первых признаках реакций гиперчувствительности после применения препарата Диклоберл®. Согласно симптомов специализированный персонал должен начать необходимые медицинские мероприятия.

Реакции повышенной чувствительности могут развиваться синдрому Коунис, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Имеющиеся симптомы таких реакций могут включать боль за грудиной, возникающая при аллергической реакции на диклофенак.

Диклофенак может временно подавлять агрегацию тромбоцитов, поэтому пациенты с нарушениями коагуляции должны находиться под тщательным наблюдением.

Как и другие НПВП, диклофенак может маскировать признаки и симптомы инфекции через его фармакодинамические свойства.

Если возникают признаки инфекции или ухудшения состояния при применении препарата Диклоберл® , пациенту рекомендуется немедленно обратиться к врачу. Следует определить необходимость в противoinфекционной антибиотикотерапии.

При длительном применении препарата Диклоберл® следует регулярно проверять функцию почек и показатели крови.

При длительном применении обезболивающих средств может возникнуть головная боль, не стоит лечить увеличением дозы лекарственного средства.

В общем, обычное применение обезболивающих средств, особенно комбинация нескольких обезболивающих активных веществ, может привести к постоянному поражению почек с риском почечной недостаточности (анальгетическое нефропатия).

При одновременном употреблении алкоголя побочные реакции, связанные с действием активного вещества, особенно те, которые влияют на желудочно-кишечный тракт или на центральную нервную систему, могут усиливаться при применении НПВП.

По женской фертильности см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Поскольку при применении препарата Диклоберл® в высоких дозах могут возникать нежелательные воздействия на центральную нервную систему, такие как усталость и головокружение, способность реагировать и способность активно участвовать в дорожном движении и эксплуатировать машины могут быть затронуты в отдельных случаях. Это касается в большей степени при применении препарата в сочетании с алкоголем. Пациенты, которые испытывают таких последствий, должны воздерживаться от управления автомобилем или использования машин.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

При отсутствии абсолютной необходимости нельзя применять диклофенак в первом или втором триместре беременности. В первом и втором триместрах беременности препарат Диклоберл® 50 можно назначать только тогда, когда

ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и только в минимальной эффективной дозе, продолжительность лечения должна быть настолько короткая, насколько это возможно. Как и другие НПВП, препарат противопоказан в последнем триместре беременности (возможно угнетение сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Подавление синтеза простагландинов может негативно повлиять на течение беременности и / или развитие эмбриона / плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидышей и / или риск развития сердечных пороков и гастрошизис после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков был увеличен с менее чем 1% до 1,5%.

Не исключено, что риск увеличивается с дозой и продолжительностью лечения.

Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и после имплантационной потери и летальности эмбриона / плода.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если Диклоберл® 50 применяет женщина, которая стремится забеременеть, или беременна в первом триместре беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения - как можно короче.

Во время первого и второго триместра беременности диклофенак нельзя применять, если только для этого есть несомненная необходимость.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять следующим образом:

*на плод:*

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией)
- нарушение функции почек, может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамниозом;

*на мать и новорожденного, а также в конце беременности:*

- возможные удлинения времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах



- торможение сокращений матки, что приводит к задержке или удлинению родов.

Итак, Диклоберл® 50 противопоказан во время третьего триместра беременности.

#### *Период кормления грудью.*

Как и другие НПВП, диклофенак в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим Диклоберл® 50 не следует применять женщинам в период кормления грудью, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца. Если лечение является жизненно необходимым, следует перевести ребенка на искусственное вскармливание.

#### *Фертильность у женщин.*

Как и другие НПВП, Диклоберл® 50 может негативно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. Для женщин, которые имеют проблемы с зачатием или проходят исследования на бесплодие, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата Диклоберл® 50. Относительно животных, учитывая соответствующие данные, не может быть исключено нарушение фертильности у самцов. Значимость этих данных для людей непонятна.

### **Способ применения и дозы**

Побочные эффекты можно минимизировать путем применения минимальной эффективной дозы в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов.

Не применять внутрь — только для ректального введения.

Суппозитории нужно вводить в прямую кишку как можно глубже, желательно после очищения кишечника.

Начальная доза обычно составляет 100-150 мг в сутки. При невыраженных симптомах, а также при длительной терапии достаточно дозы 75-100 мг в сутки.

Суточную дозу разделить на 2-3 приема. Во избежание ночного боли или утренней скованности к применению препарата днем назначать Диклоберл® 50 в виде ректальных суппозиториев перед сном (суточная доза не должна превышать 150 мг).

При первичной дисменорее суточную дозу подбирать индивидуально, обычно она составляет 50-150 мг в сутки. Начальная доза может быть 50-100 мг в сутки, но в

случае необходимости ее можно увеличить в течение нескольких менструальных циклов до максимальной, составляющей 150 мг в сутки. Применение препарата следует начинать после возникновения первых болевых симптомов и продолжать несколько дней, в зависимости от динамики регрессии симптомов.

Для лечения приступов мигрени курс начинать в дозе 100 мг при проявлении первых признаков начала приступа. В случае необходимости в тот же день могут быть применены следующие суппозитории (100 мг диклофенака). В случае необходимости в последующие дни лечения можно продолжить (суточная доза не должна превышать 150 мг, дозу разделить на 2-3 применения).

При лечении ювенильного ревматоидного артрита суточная доза может быть установлена в 3 мг / кг, которая является максимальной суточной дозой и не должна превышать 150 мг в сутки. Детям старше 14 лет можно назначать суппозитории по 50 мг.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика препарата Диклоберл<sup>®</sup> 50 не ухудшается к любому клинически значимой степени, НПВП следует применять с особой осторожностью таким пациентам, поскольку они обычно более склонны к развитию нежелательных реакций. В частности, ослабленным пациентам пожилого возраста или пациентам с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы также пациентам необходимо обследовать по желудочно-кишечных кровотечениям при лечении НПВП.

#### *Нарушение функции почек.*

Применение Диклоберл<sup>®</sup> противопоказано пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>; см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования с участием пациентов с нарушением функции почек не проводились, поэтому рекомендации по коррекции дозы не могут быть сделаны. Следует с осторожностью применять Диклоберл<sup>®</sup> 50 пациентам с нарушением функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Нарушение функции печени.*

Применение Диклоберл<sup>®</sup> противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования с участием пациентов с нарушением функции печени не проводились, поэтому рекомендации по коррекции дозы не могут быть

сделаны. Следует с осторожностью применять Диклоберл® пациентам с легкой и умеренным нарушением функции печени (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Дети**

Диклоберл® 50 не применять детям до 14 лет за высокого содержания в нем действующего вещества. Лекарственное средство можно применять детям старше 14 лет.

## **Передозировка**

### **Симптомы передозировки**

Типичной клинической картины, свойственной передозировке диклофенака, не существует. Центральные нервные нарушения, такие как головная боль, головокружение, головокружение, возбуждение, кома, сонливость, шум в ушах и потеря сознания (также миоклональни судороги у детей), как и боль в животе, диарея, тошнота и рвота, могут возникнуть как симптомы передозировки. Дополнительно возможно возникновение ШК кровотечения, как и нарушение функции печени и почек, острая почечная недостаточность и поражение печени возможные в случае тяжелой интоксикации. Также может быть артериальная гипотензия, угнетение дыхания и цианоз.

### **Терапевтические мероприятия при передозировке**

Специфического антидота не существует.

Помощь при остром отравлении НПВП, включая диклофенак, по сути состоит из вспомогательных мер и симптоматического лечения. При осложнениях, таких как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, желудочно-кишечные расстройства и угнетение дыхания, следует применять дополнительные меры и симптоматическое лечение.

Специальные мероприятия, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, вероятно, не помогают в ликвидации НПВП, включая диклофенак, из-за высокой связывания с белками и активным метаболизмом. В течение одного часа после применения потенциально токсичного количества препарата следует рассмотреть возможность применения активированного угля.

Кроме того, взрослым следует рассмотреть возможность промывание желудка в течение одного часа после применения потенциально токсичного количества препарата. При частых или длительных судорогах необходимо внутривенно

ввести диазепам. С учетом клинического состояния пациента могут быть показаны другие мероприятия.

## **Побочные реакции**

При оценке побочных реакций применялась такая частота:

- Очень часто  $^3 1/10$ ,
- Часто  $^3 1/100$ ,  $<1/10$ ,
- Нечасто  $^3 1/1000$ ,  $<1/100$ ,
- Редко  $^3 1/10000$ ,  $<1/1000$ ,
- Очень редко  $<1/10000$ ,
- Частота неизвестна: невозможно оценить из имеющихся данных.

Следует учитывать, что нижеприведенные побочные реакции являются дозозависимы и изменчивы.

Чаще всего наблюдаются побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможны язва, перфорация или ШК кровотечение, иногда летальная, особенно у людей пожилого возраста (см. Раздел «Особенности применения»). После применения препарата сообщалось о тошнота, рвота, диарея, вздутие, запор, диспепсия, боль в животе, молотый, гематемезис, гастрит, язвенный стоматит, обострение язвенного колита и болезни Крона (см. Раздел «Особенности применения»).

В частности риск возникновения ШК кровотечений зависит от дозы и длительности применения.

Сообщалось об отеках, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, что связано с применением НПВП.

Клинические испытания и эпидемиологические данные последовательно указывают на повышенный риск артериальных тромботических случаев (например, инфаркт миокарда или инсульт), связанных с применением диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном лечении (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Инфекции и инвазии.*

Очень редко описано обострение инфекционно-связанных воспалений (например, развитие некротического фасцита), что совпадает с системным применением НПВП. Возможно, это связано с механизмом действия НПВП.

Если при применении Диклоберл® возникают признаки инфекции или состояние ухудшается, пациенту рекомендуется неотложный визит к врачу. Необходимо исследовать, является показанием против-инфекционная / антибиотикотерапия.

Очень редко при применении диклофенака наблюдались симптомы асептического менингита с ригидностью шеи, головной болью, тошнотой, рвотой, лихорадкой или помутнением сознания. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями (СКВ, смешанная болезнь соединительной ткани) возможно к этому имеют склонность.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Очень редко: нарушение кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз), гемолитическая и апластическая анемия.

Первыми признаками могут быть лихорадка, боль в горле, поверхностные ранки во рту, гриппоподобные симптомы, серьезная апатия, кровотечение из носа и кожная кровотечение. В течение длительной терапии следует регулярно проверять количество крови.

*Со стороны иммунной системы.*

Часто: реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь и зуд.

Нечасто: крапивница.

Пациент должен быть проинформирован о том, что в таком случае следует сразу обратиться к врачу и больше не применять Диклоберл®.

Редко: повышенная чувствительность, анафилактические и анафилктоидные реакции (включая сужением дыхательных путей, остановкой дыхания, учащенное сердцебиение, артериальная гипотензия и шок).

Очень редко: ангионевротический отек (включая отек лица).

Если один из этих симптомов возник, даже впервые, применение препарата Диклоберл® не следует продолжать и необходимо немедленно обратиться к врачу.

Очень редко: аллергический васкулит и пневмония.

*Со стороны психики.*

Очень редко: психотические расстройства, депрессия, чувство тревоги, бессонница, ночные кошмары, дезориентация, раздражительность.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: центральные нервные нарушения, такие как головная боль, головокружение, головокружение, возбуждение, раздражительность или сонливость.

Редко: сонливость, утомляемость.

Очень редко: парестезии, нарушения ощущения вкуса, нарушения памяти, беспокойство, дезориентация, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, асептический менингит, инсульт.

Частота неизвестна: спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

*Со стороны органов зрения.*

Очень редко: нарушения зрения (затуманивание зрения и диплопия).

Частота неизвестна: неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха и лабиринта.*

Часто: вертиго.

Очень редко: звон в ушах, расстройство слуха.

*Со стороны сердца.*

Часто: артериальная гипертензия.

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

Очень редко: васкулит.

Частота неизвестна: синдром Коунис.

*Со стороны сосудов.*

Очень редко: гипертензия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Редко: астма (включая одышку).

Очень редко: пневмонит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Часто: желудочно-кишечные жалобы, такие как тошнота, рвота и диарея, а также легкая желудочно-кишечное кровопотеря, которая в исключительных случаях может привести к анемии, диспепсия, вздутие, боль в животе, анорексия, снижение аппетита, а также желудочно-кишечные язвы, сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением или перфорацией (иногда летальные, особенно у пациентов пожилого возраста).

Часто: при применении суппозиториев может возникать выделения кровяного слизи и болезненная дефекация.

Нечасто: гематемезис, молотый или геморрагическая диарея.

Редко: гастрит, гастроинтестинальные кровотечения, язвы желудка и кишечника, сопровождающиеся или не сопровождающиеся кровотечением или перфорацией (иногда летальные, особенно у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к перитонита, проктит.

Очень редко: стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, поражения пищевода, жалобы в нижней части живота, такие как колит (включая геморрагический колит или обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, панкреатит, диафрагмоподобных стеноз кишечника, обострение геморроя.

Частота неизвестна: ишемический колит.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости прекратить применение лекарственного средства и немедленно обратиться к врачу, если возникли выраженная боль в верхней части живота или гематемезис.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Часто: повышение уровня трансаминаз, желтуха.

Нечасто: поражения печени, особенно при длительной терапии, гепатит с желтухой или без нее (очень редко принимают быстрый курс, даже без продромальных симптомов).

Редко: расстройства печени.

Очень редко: молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

При длительном лечении печеночные показатели следует регулярно проверять.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Часто: высыпания.

Редко: крапивница.

Нечасто: выпадение волос.

Очень редко: высыпания в виде пузырей, сыпь, экзема, эритема, мультиформная эритема, фотосенсибилизация, пурпура (в том числе аллергическая пурпура) и буллезные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, фотосенсибилизация, пурпура, в т. ч. аллергическая, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Часто: задержка жидкости.

Нечасто: образование отеков, особенно у пациентов с артериальной гипертензией или почечной недостаточностью.

Очень редко: поражение почечных тканей (интерстициальный нефрит, папиллярный некроз), которое может сопровождаться острой почечной недостаточностью, протеинурией и / или гематурией. Нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, папиллярный некроз почки.

Поэтому следует регулярно контролировать функцию почек.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения.*

Часто: раздражение в месте введения.

Редко: отек.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Редко: импотенция.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске тромботических осложнений (например инфаркта миокарда или инсульта), связанных с применением диклофенака, в частности в высоких терапевтических дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

*Зрительные нарушения.*



Такие зрительные нарушения, как нарушение зрения, ухудшение зрения и диплопия, являются эффектами класса НПВП и, как правило, обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, которые, нарушая регуляцию ретинального кровотока, способствуют развитию визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

*Сообщение о возможных побочных реакциях.*

Сообщение о возможных побочных реакциях очень важно в послерегистрационный период применения лекарственного средства. Это позволяет наблюдать за соотношением пользы / риска применения лекарственного средства. К работникам здравоохранения обращаются с просьбой сообщать о любых возможных побочных реакциях.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

5 суппозиторий в блистере, 1 или 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Берлин-Хеми АГ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).