

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Наклофен ретард
(Naklofen retard)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка пролонгованої дії містить диклофенак натрію – 100 мг;

допоміжні речовини: сахароза, спирт цетиловий, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), полісорбат 80, макрогол 6000, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, гладкі, двоопуклі таблетки червоно-коричневого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Диклофенак. Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак – активна речовина Наклофену ретард, є нестероїдною сполукою з вираженими протиревматичними, жарознижувальними, анагетичними та протизапальними властивостями. Основним механізмом дії диклофенаку, встановленим в умовах експерименту, вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю і пропасниці.

In vitro диклофенак натрію в концентраціях, еквівалентних тим, які досягаються при лікуванні пацієнтів, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

При ревматичних захворюваннях протизапальна та анагетична дія Наклофену ретард призводить до значного зменшення вираженості болю (як у спокої, так і при русі), вранішньої скрутості, припухлості суглобів і, тим самим – до поліпшення функціонального стану пацієнта.

При наявності запалення, спричиненого травмою або хірургічним втручанням, Наклофен ретард швидко усуває як спонтанний біль, так і біль при русі, а також зменшує запальну набряклість тканин і набряк у ділянці хірургічної рани. При спільному застосуванні з опіоїдами для усунення післяопераційного болю Наклофен ретард істотно зменшує потребу в опіоїдах.

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

Фармакокінетика.

Аналіз виведеного із сечею незміненого диклофенаку та його гідроксильованих метаболітів показав, що кількість вивільненого та абсорбованого диклофенаку така сама, як і в разі прийому еквівалентної дози диклофенаку натрію у формі таблеток з кишковорозчинним покриттям. Однак системна біодоступність диклофенаку (вивільненого з Наклофену ретард) становить у середньому 82 % від відповідного показника після прийому внутрішньо кишковорозчинної таблетки Наклофену у тій самій дозі. Унаслідок повільного вивільнення активної речовини з Наклофену ретард максимальні концентрації препарату, які досягаються у плазмі, нижчі, ніж після прийому таблеток, вкритих кишковорозчинним покриттям. Середній пік концентрації 0,5 мкг/мл (1,6 мкмоль/л) досягається в середньому через 4 години після прийому таблетки. Прийом їжі клінічно не впливає на всмоктування і системну біодоступність Наклофену ретард. З іншого боку, середня концентрація у плазмі крові 13 нг/мл може відзначатися через 24 години після прийому Наклофену ретард. Кількість абсорбованої активної речовини знаходиться у лінійній залежності від величини дози препарату. Оскільки близько половини диклофенаку

метаболізується під час першого проходження через печінку («ефект першого проходження»), площа під кривою залежності «концентрація/час» (AUC) після прийому таблетки Наклофену ретард майже вдвічі менша, ніж у разі парентерального введення еквівалентної дози препарату. Після повторного прийому Наклофену ретард показники фармакокінетики не змінюються. При дотриманні рекомендованих інтервалів між прийомами окремих доз препарату кумуляція не відзначається. Концентрація становить 22 нг/мл (70 нмоль/л) при застосуванні Наклофену ретард 1 раз на добу.

Розподіл

99,7 % диклофенаку зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %). Об'єм розподілу становить 0,12-0,17 л/кг. Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його максимальна концентрація відзначається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини – 3-6 годин. Через 2 години після досягнення максимальних концентрацій у плазмі концентрація активної речовини у синовіальній рідині вища, ніж у плазмі, і залишається більш високою протягом 12 годин.

Біотрансформація

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

Виведення

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми крові становить 263 ± 56 мл/хв. Кінцевий період напівжиття у плазмі становить 1-2 години. Період напівжиття 4 метаболітів, включаючи 2 фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Один із метаболітів, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має довший період напівжиття у плазмі. Однак цей метаболіт повністю неактивний у фармакологічному відношенні.

Близько 60 % від застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронових кон'югатів інтактною молекулою активної речовини та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється у глюкуронові кон'югати. У незміненому вигляді екскретується менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів через жовч, з калом.

Фармакокінетика в окремих групах хворих. Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не визначений.

У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, не було виявлено накопичення незміненої активної речовини. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових пацієнтів. Проте у кінцевому результаті всі метаболіти виводилися із жовчю.

У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи:

- патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри;
- гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад плечолопатковий періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит;
- інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату.
- Наклофен ретард, як і інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) також

протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк або гострий риніт.

- Гостра виразка/кровотеча шлунка або кишечника або рецидивуюча виразка/кровотеча шлунка або кишечника в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Тяжка ниркова недостатність.
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- III триместр вагітності.
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.
- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням препарату Наклофен ретард та/або інших лікарських форм диклофенаку.

Літій. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів літію у сироватці крові.

Дигоксин. За умов одночасного застосування, диклофенак може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, одночасне застосування Наклофену ретард може послаблювати антигіпертензивну дію діуретиків або антигіпертензивних препаратів (наприклад бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ)) шляхом пригнічення синтезу вазодилаторних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

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

Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди. Одночасне застосування диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Тому необхідно уникати супутнє застосування двох та більше НПЗЗ.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендовано призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування може підвищувати ризик виникнення кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів.

Хоча у клінічних дослідженнях не було доказано, що застосування Наклофен ретард впливає на ефективність антикоагулянтів, існують дані про підвищений ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, які одночасно застосовували диклофенак і антикоагулянти. Тому рекомендований

ретельний нагляд за пацієнтами, які одночасно застосовують диклофенак і антикоагулянти і, в разі необхідності, корекція дозування антикоагулянтів.

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

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

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

Колестипол та холестирамін. Дані препарати можуть спричинити затримку або зменшення абсорбції диклофенаку. Зважаючи на це, рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після введення колестиполу/холестираміну.

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

Циклоспорин. Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може посилювати нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини. У зв'язку з цим препарат слід застосовувати у дозах нижчих, ніж для пацієнтів, які не отримують циклоспорин.

Такролімус. Можливе підвищення ризику нефротоксичності, коли НПЗЗ призначають одночасно з такролімусом. Це може бути опосередковано через механізм пригнічення ниркових простагландинів як НПЗЗ, так і інгібітору кальциневрину.

Антибіотики хінолонового ряду. Через взаємодію антибіотиків хінолонового ряду та НПЗЗ можлива поява судом. Це може спостерігатися як у пацієнтів з епілепсією або судомами в анамнезі, так і без такого анамнезу. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

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

Міфепристон. НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 днів після прийому міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C).

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

Особливості застосування.

Небажаний вплив може бути зведений до мінімуму при використанні Наклофену ретард у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду та контролюючи виникнення симптомів (дивіться шлунково-кишкові та серцево-судинні ризики нижче).

Загальні

Плацебо-контрольовані дослідження показали підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень у зв'язку з прийомом певних селективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічного підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, слід здійснювати ретельну оцінку співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними

захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

Слід уникати одночасного застосування Наклофену ретард та системних нестероїдних протизапальних препаратів, таких як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

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

Як і при застосуванні інших нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи диклофенак, рідко можуть розвиватись алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього застосування препарату.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

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

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

У пацієнтів літнього віку спостерігається до підвищення частота побічних реакцій на НПЗЗ, особливо шлунково-кишкова кровотеча та перфорація, що можуть бути летальними.

Для зниження ризику виникнення шлунково-кишкової токсичності у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з кровотечею або перфорацією, та пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з найнижчої ефективної дози та дотримуватися її.

Слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних засобів (наприклад мізопростолу або інгібіторів протонної помпи) для пацієнтів, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК)/аспірину або інших лікарських засобів, що можуть підвищувати ризик для шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, потребують спостереження щодо незвичних абдомінальних симптомів (особливо шлунково-кишкової кровотечі).

Слід дотримуватись обережності пацієнтам, які отримують супутнє лікування препаратами, що можуть підвищувати ризик появи виразки або кровотечі, такими як системні кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або антиагрегантні препарати, такі як ацетилсаліцилова кислота.

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

Вплив на печінку

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, якщо препарат Наклофен ретард призначати пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може загостритися.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного чи більше печінкових ферментів може підвищуватися. Під час тривалого лікування диклофенаком регулярний контроль функції печінки показаний у якості запобіжного заходу.

Якщо зміна показників функції печінки зберігається або погіршується, з'являються клінічні ознаки або симптоми захворювання печінки або спостерігаються інші прояви (еозинофілія, висипання), застосування Наклофену ретард слід припинити.

Гепатит може розвинути під час прийому диклофенаку без продромальних симптомів.

Потребує обережності застосування диклофенаку пацієнтам з печінковою порфірією, оскільки він може спричинити загострення.

Вплив на нирки

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

Вплив на шкіру

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

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини

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

Кардіоваскулярні та цереброваскулярні прояви

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

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

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати протягом якомога коротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Гематологічні прояви

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

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

Застосування при наявності астми

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком назальної слизової оболонки (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легенів або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо при наявності зв'язку з симптомами, подібними до алергічного риніту), реакції на НПЗЗ, подібні до загострень астми (так звана аспіринова астма з непереносимістю анальгетиків), набряк Квінке та кропив'янка зустрічаються частіше, ніж у інших пацієнтів. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується

пацієнтів, які мають алергічні реакції на інші речовини, наприклад висипання, свербіж або кропив'янка.

Як інші засоби, які пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спричинити бронхоспазм у випадку призначення пацієнтам з астмою у теперішній час або в анамнезі.

Жіноча фертильність

Наклофен ретард може впливати на жіночу фертильність і тому не рекомендований жінкам, які планують вагітність. Слід розглянути питання про припинення застосування Наклофену ретард жінкам, які не можуть завагітніти, а також жінкам, яким проводиться обстеження стосовно безплідності.

Наклофен ретард містить цукрозу, його не рекомендується призначати пацієнтам зі спадковими станами, що супроводжуються непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози та недостатністю цукрази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період I і II триместрів вагітності Наклофен ретард можна призначати лише у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, і лише в мінімальній ефективній дозі, і тривалість лікування має бути такою короткою, наскільки це можливо.

Вагітність.

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

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

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

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

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

На матір і новонародженого можуть впливати наступні явища, які можуть виникати також наприкінці вагітності:

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

Отже Наклофен ретард протипоказаний у III триместрі вагітності.

Годування груддю

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

Жіноча фертильність

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

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

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Наклофен ретард виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід приймати протягом найкоротшого терміну.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих становить 100 мг на добу (1 таблетка Наклофену ретард). При тривалій терапії, як правило, достатнім є також застосування 1 таблетки Наклофену ретард. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені протягом ночі або вранці, Наклофен ретард необхідно застосовувати ввечері.

При призначенні добової дози 150 мг диклофенаку можна поєднати прийом Наклофену ретард з таблетками Наклофену по 50 мг або з супозиторіями Наклофену по 50 мг.

Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини, під час або одразу після їжі.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, препарат слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу для контролю симптомів, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта.

Діти: Наклофен ретард не рекомендований для застосування дітям.

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

Діти. Препарат не застосовувати дітям через високий вміст діючої речовини.

Передозування.

Симптоми. Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Симптомами передозування диклофенаку можуть бути головний біль, нудота, біль в епігастрії, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, кома, сонливість, збудження, шум у вухах, судоми. У випадку тяжкої інтоксикації можливі гостра ниркова недостатність і ураження печінки.

Лікування. Лікування гострого отруєння НПЗЗ полягає у застосуванні підтримуючої і симптоматичної терапії. Підтримуюче і симптоматичне лікування показане при таких ускладненнях як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання. Малоімовірно, що форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія виявляться корисними для виведення НПЗЗ, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв'язуються з білками плазми і піддаються інтенсивному метаболізму.

Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, дорослим слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, класифіковані в наступні групи згідно з частотою їх виникнення:

- 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 (не можна оцінити за наявними даними).

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

Таблиця 1

	Часто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>			Тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.	
<i>З боку імунної системи</i>		Гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи бронхоспазм, гіпотензію і шок).	Ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).	
<i>Психічні порушення</i>			Дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психотичні розлади.	
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль, запаморочення.	Сонливість, підвищена втомлюваність.	Парестезія, погіршення пам'яті, судоми, відчуття тривожності, тремор, асептичний менінгіт, порушення смаку, порушення мозкового кровообігу.	Сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.
<i>З боку органів зору</i>			Зорові порушення, нечіткість зору, диплопія.	Неврит зорового нерва.
<i>З боку органів слуху та лабіринту</i>	Вертиго.		Дзвін у вухах, погіршення слуху.	
<i>З боку серцево-судинної системи</i>			Відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.	
<i>З боку дихальної системи,</i>		Астма (включаючи диспное).	Пневмоніт.	

<i>органів грудної клітки та середостіння</i>				
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія	Гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (криваве блювання, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією.	Коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, мембранні стриктури, панкреатит.	
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Підвищення рівня трансаміназ.	Гепатит, жовтяниця, розлади печінки	Блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.	
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висипання.	Кропив'янка.	Висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадання волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, свербіж.	
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>			Гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.	
<i>Загальні порушення</i>		Набряк.		
<i>З боку репродуктивної</i>			Імпотенція.	

<i>системи та молочних залоз</i>				
--------------------------------------	--	--	--	--

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

Якщо матимуть місце тяжкі побічні ефекти, то лікування слід припинити.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.