

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДУОДІКЛАЗА
(DUODICLASA)

Склад:

1 капсула з модифікованим вивільненням, тверда містить:

діючі речовини: диклофенак натрію – 75 мг, у тому числі диклофенак натрію у гастрорезистентних пелетах – 25 мг, диклофенак натрію в пелетах пролонгованої дії – 50 мг; омепразол – 20 мг;

допоміжні речовини:

склад гастрорезистентних пелет диклофенаку:

целюлоза мікрокристалічна; повідон, К 25; кремнію діоксид колоїдний безводний; метакрилатний сополімер (1:1) тип А; натрію лаурилсульфат; полісорбат 80; пропіленгліколь; тальк;

склад пелет диклофенаку пролонгованої дії:

целюлоза мікрокристалічна; повідон, К 25; кремнію діоксид колоїдний безводний; амонійно-метакрилатний сополімер (тип В); амонійно-метакрилатний сополімер (тип А); триетилцитрат; тальк;

склад гастрорезистентних пелет омепразолу:

метакрилатний сополімер (1:1) дисперсія 30 % (суха субстанція); натрію лаурилсульфат; полісорбат 80; тальк; триетилцитрат; маніт (Е 421); магнію карбонат важкий; гідроксипропілцелюлоза (75-150 mPas/5 % роз); гіпромелоза (6 mPas).

Оболонка капсули розміром 1:

від рожевого до коричневого кольору кришка: титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е 172); желатин.

жовтий корпус: титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); желатин.

Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, розміром 1, видовжені, кришка капсули непрозорого рожевого кольору, корпус капсули непрозорого жовтого кольору, вміст капсули – пелети від білого до злегка жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Похідні оцтової кислоти та споріднені речовини. Диклофенак, комбінації.

Код АТХ М01А В55.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Диклофенак

Диклофенак є нестероїдним лікарським засобом із вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

Омепразол

Механізм дії

Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, зменшує секрецію соляної кислоти у шлунку завдяки механізму цілеспрямованої дії. Омепразол є специфічним інгібітором протонної помпи (ПП) парієтальних клітин. При застосуванні один раз на добу омепразол

діє швидко та дає змогу контролювати секрецію соляної кислоти, що продукується клітинами шлунка, шляхом її оборотного пригнічення.

Омепразол є слабкою основою, яка накопичується та перетворюється в активну форму у кислому середовищі парієтальних клітин, де пригнічує H^+ , K^+ -АТФазу, тобто впливає на кінцеву стадію секреції кислоти шлунка. Цей ефект на заключному етапі процесу формування соляної кислоти шлункового соку є дозозалежним і забезпечує високоефективне пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції соляної кислоти незалежно від типу стимуляції.

Фармакодинамічні ефекти

Усі фармакодинамічні ефекти можна пояснити впливом омепразолу на секрецію соляної кислоти.

Пероральне застосування омепразолу один раз на добу сприяє швидкому й ефективному пригніченню денної та нічної секреції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка, максимальний ефект досягається протягом 4 днів лікування. У пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки середнє зниження кислотності шлунка (приблизно на 80 %) відбувається протягом 24 годин після прийому 20 мг омепразолу, середнє зниження пікового викиду кислоти після стимуляції пентагастрином становить близько 70 % через 24 години після прийому омепразолу.

Пероральне застосування 20 мг омепразолу підтримує у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки внутрішньошлунковий $pH \geq 3$ у середньому протягом 17 годин із 24-годинного періоду.

Унаслідок зниженої секреції соляної кислоти та внутрішньошлункової кислотності залежно від дози омепразол знижує/нормалізує дію соляної кислоти на стравохід у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою.

Пригнічення секреції соляної кислоти корелює з площею під кривою «концентрація у плазмі – час» (AUC) омепразолу, а не з дійсною концентрацією у плазмі крові в цей час.

Під час лікування омепразолом не спостерігалось жодної тахіфілаксії.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції соляної кислоти

Протягом довготривалого лікування повідомлялося про дещо підвищену частоту виникнення гляндулярних кіст у шлунку. Ці зміни є фізіологічним наслідком пригнічення секреції кислоти, кісти є доброякісними й оборотними.

Спричинена будь-якими засобами, включаючи ІПП, знижена шлункова кислотність збільшує у шлунку кількість бактерій, які в нормі наявні у шлунково-кишковому тракті. Лікування препаратами, що знижують кислотність, дещо підвищує ризик шлунково-кишкових інфекцій, наприклад, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*, а у госпіталізованих пацієнтів – також, можливо, і спричинених *Clostridium difficile*.

Під час лікування антисекреторними лікарськими засобами концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у результаті зниження секреції соляної кислоти. Внаслідок зниження секреції соляної кислоти збільшується рівень хромограніну А (CgA). Підвищення концентрації CgA може впливати на результати обстежень щодо виявлення нейроендокринних пухлин.

З огляду на доступні опубліковані дані припускається, що прийом ІПП слід припинити в період від 5 до 14 днів до запланованих вимірів рівня CgA. Це дає змогу повернути рівень CgA, який може бути хибнопідвищеним після прийому ІПП, до референтних значень.

Під час тривалої терапії омепразолом у деяких пацієнтів (серед яких були як діти, так і дорослі) спостерігалось збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ECL-клітин), що, можливо, було викликано підвищенням сироваткових рівнів гастрину. Вважається, що ці дані не мають клінічного значення.

Фармакокінетика.

Диклофенак

Диклофенак натрію швидко всмоктується з кишечника та характеризується вираженим метаболізмом при першому проходженні. Максимальна концентрація у плазмі крові

досягається через пів години. Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, а кінцевий період напіввиведення у середньому становить 1–2 години. Приблизно 60 % введеної дози виводиться нирками у вигляді метаболітів і менше 1 % – у незміненому вигляді. Частина введеної дози, що лишилася, виводиться у метаболізованому вигляді з жовчю.

Після швидкого проходження через шлунок частини резистентного до шлункового соку диклофенаку він швидко всмоктується в системний кровообіг. Форма диклофенаку у вигляді капсул з модифікованим вивільненням дозволяє застосовувати одну дозу на добу лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

Відомо, що диклофенак переважно виводиться з організму нирками, і тому ризик розвитку токсичних реакцій при застосуванні лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА вищий у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Омепразол

Абсорбція

Омепразол і магнієва сіль омепразолу – кислотонестійкі сполуки, тому застосовуються перорально у вигляді гранул із кишковорозчинним покриттям у капсулах або таблетках. Абсорбція омепразолу швидка, пікові плазмові рівні досягаються приблизно через 1–2 години після застосування однієї дози лікарського засобу. Абсорбція омепразолу відбувається в тонкому кишечнику і зазвичай завершується протягом 3–6 годин. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність омепразолу. Системна доступність (біодоступність) однієї дози омепразолу становить близько 40 %. Після повторного застосування дози один раз на добу біодоступність зростає приблизно до 60 %.

Розподіл

Уявний об'єм розподілу у здорових добровольців становить приблизно 0,3 л/кг маси тіла. Омепразол на 97 % зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація

Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP). Основна частина його метаболізму залежить від поліморфно експресованого CYP2C19, відповідального за утворення гідроксіомепразолу, основного метаболіту у плазмі крові. Інша частина залежить від іншої специфічної ізоформи, CYP3A4, відповідальної за утворення омепразолсульфону. У зв'язку з високою афінністю омепразолу до CYP2C19 можливі конкурентне пригнічення та метаболічні взаємодії між лікарськими засобами, які є субстратами для CYP2C19. Однак через низьку афінність до CYP3A4 омепразол не здатний інгібувати метаболізм інших субстратів CYP3A4. Крім того, омепразол не чинить інгібуючої дії на основні ферменти CYP.

Близько 3 % представників європеїдної раси та 15–20 % представників азійської раси мають недостатність функціонального ферменту CYP2C19, тому їх називають «повільними метаболізаторами». У таких осіб метаболізм омепразолу, ймовірно, каталізується в основному CYP3A4. Після повторного застосування дози 20 мг омепразолу один раз на добу показник AUC у «повільних метаболізаторів» був у 5–10 разів вищим, ніж у суб'єктів із функціональним CYP2C19 ферментом («швидких метаболізаторів»). Середні пікові плазмові концентрації також були у 3–5 разів вищими. Ці дані не впливають на дозування омепразолу.

Виведення

Період напіввиведення омепразолу з плазми крові зазвичай становить менше 1 години як після одноразового, так і після повторного застосування лікарського засобу один раз на добу. Омепразол повністю виводиться з плазми крові в інтервалі між прийомом двох доз без тенденції до кумуляції при застосуванні один раз на добу. Майже 80 % пероральної дози омепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, решта – з калом шляхом біліарної секреції.

AUC омепразолу збільшується при повторному застосуванні. Таке збільшення залежить від дози та призводить до нелінійної залежності AUC від дози після повторного застосування. Така залежність від часу і дози обумовлена зниженням метаболізму першого проходження та системного кліренсу, що, ймовірно, спричинено пригніченням ферменту CYP2C19 омепразолом та/або його метаболітами (наприклад сульфоном).

Не було виявлено впливу метаболітів омепразолу на секрецію соляної кислоти у шлунку.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції печінки

Метаболізм омепразолу у пацієнтів із порушеннями функції печінки порушується, що призводить до збільшення AUC. Омепразол не продемонстрував тенденції до накопичення при застосуванні повторних доз лікарського засобу один раз на добу.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика омепразолу, в тому числі системна біодоступність і швидкість виведення, не змінюються у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Пацієнти літнього віку

Швидкість метаболізму омепразолу у пацієнтів літнього віку (75–79 років) дещо знижена.

Клінічні характеристики.

Показання.

ДУОДІКЛАЗА застосовується для симптоматичного лікування ревматоїдного артрити та остеоартрити, які адекватно контролюються диклофенаком та омепразолом, у дорослих пацієнтів із ризиком розвитку виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, пов'язаним із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин, заміщених бензimidазолів або будь-якої допоміжної речовини.

Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості (таких як астма, кропив'янка, ангіоневротичний набряк або риніт), що виникали при застосуванні ібупрофену, аспірину або інших НПЗП.

Тяжка печінкова, ниркова та серцева недостатність.

Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).

Періоди III триместру вагітності та годування груддю.

Активна або повторювана пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше чіткі епізоди доведеної виразки або кровотечі).

Шлунково-кишкові кровотечі або перфорація в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП.

Дитячий вік (до 18 років).

ДУОДІКЛАЗУ, як і інші лікарські засоби, що містять ІПП, не можна застосовувати одночасно з нелфінавіром.

Встановлена застійна серцева недостатність (НУНА II–IV), ішемічна хвороба серця, хвороба периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.

Лікування періопераційного болю після аортокоронарного шунтування або використання апарату штучного кровообігу.

Неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Стани, що характеризуються підвищеною тенденцією до кровотеч.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Диклофенак

Інші анальгетики, НПЗП, включно із селективними інгібіторами циклооксигенази-2

Необхідно уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП (включаючи ацетилсаліцилову кислоту), оскільки це збільшує частоту виникнення побічних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітори АПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II

Можливе зниження сечогінного та гіпотензивного ефектів.

Комбінацію слід призначати з обережністю та під контролем артеріального тиску, особливо у осіб літнього віку. Пацієнтам слід забезпечити належну гідратацію; крім того, після початку комбінованої терапії, а також періодично надалі необхідно перевіряти функцію нирок, особливо пацієнтам, які приймають діуретики та інгібітори АПФ, через підвищений ризик виникнення нефротоксичних ефектів.

Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичності НПЗП. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові, тому необхідно контролювати цей показник.

Серцеві глікозиди

Одночасне застосування серцевих глікозидів та НПЗП може сприяти посиленню серцевої недостатності, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і підвищенню концентрації глікозиду у плазмі крові.

Літії

Відомі випадки зростання концентрації літію в сироватці, слід уважно контролювати рівень літію у сироватці крові.

Циклоспорин

Можливе підвищення нефротоксичності, тому диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах пацієнтам, які отримують циклоспорин.

Пробенецид

Лікарські засоби, що містять пробенецид, можуть затримувати виведення диклофенаку.

Міфепристон

НПЗП не слід застосовувати протягом 8–12 днів після прийому міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити його ефективність.

Кортикостероїди

Підвищується ризик розвитку кровотечі або виразок шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що розріджують кров, та антиагреганти

Рекомендовано призначати з обережністю, оскільки одночасне застосування може підвищувати ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). 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 станом таких пацієнтів.

Антибактеріальні хінолони

Існують окремі повідомлення про судоми (дослідження на тваринах), які, можливо, виникли через супутнє застосування похідних хінолону та НПЗП. Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C)

Підвищений ризик розвитку кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Зидовудин

Підвищується ризик гематологічної токсичності при сумісному застосуванні зидовудину та НПЗП. Існують дані про підвищений ризик гемартрозів і гематом у ВІЛ-інфікованих осіб з гемофілією при одночасному лікуванні зидовудином та ібупрофеном.

Колестипол і холестирамін

Ці засоби можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Тому рекомендується застосовувати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Потужні інгібітори CYP2C9

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (зокрема з такими, як сульфінпіразон і вориконазол), оскільки це може призвести до значного збільшення C_{max} та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення його метаболізму.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад з рифампіцином), оскільки це може призвести до значного зменшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Антидіабетичні лікарські засоби

Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати з пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їхній 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 під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози у крові.

Дигоксин

Спостерігається підвищення концентрації дигоксину у крові, тому рекомендується моніторинг рівня дигоксину у сироватці крові.

Метотрексат

Слід з обережністю застосовувати НПЗП менше ніж за 24 години до лікування метотрексатом. Диклофенак може пригнічувати тубулярний нирковий кліренс метотрексату, що підвищує рівень останнього.

Такролімус

Можливе підвищення ризику нефротоксичності, якщо НПЗП призначати одночасно з такролімусом.

Фенітоїн

При одночасному застосуванні фенітоїну та диклофенаку слід контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові з огляду на очікуване збільшення його експозиції.

Омепразол

Вплив омепразолу на фармакокінетику інших активних речовин

Активні речовини із залежною від рН абсорбцією

Зниження кислотності шлунка протягом лікування омепразолом може впливати на абсорбцію деяких препаратів, абсорбція яких залежить від показника рН шлункового вмісту.

Нелфінавір, атазанавір

Одночасне застосування омепразолу знижує рівні нелфінавіру й атазанавіру у плазмі крові. Одночасне застосування омепразолу та нелфінавіру протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) знижує середню експозицію нелфінавіру приблизно на 40 %; середню експозицію фармакологічно активного метаболіту М8 знижує приблизно на 75–90 %. Така взаємодія може також впливати на пригнічення CYP2C19.

Одночасне застосування омепразолу та атазанавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) та атазанавіру у дозі 300 мг з ритонавіром у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження на 75 % експозиції атазанавіру. Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. Одночасне застосування омепразолу (20 мг один раз на добу) з комбінацією атазанавіру у дозі 400 мг та ритонавіру у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження приблизно на 30 % експозиції атазанавіру порівняно із застосуванням комбінації атазанавіру у дозі 300 мг та ритонавіру у дозі 100 мг.

Дигоксин

Одночасне застосування омепразолу (20 мг один раз на добу) та дигоксину у здорових добровольців збільшувало біодоступність дигоксину на 10 %. Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої дигоксином. Проте слід дотримуватися обережності, призначаючи високі дози омепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Клопідогрель

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична (ФК) / фармакодинамічна (ФД) взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг / добова підтримуюча доза 75 мг) та омепразолом (80 мг на добу перорально), що призводила до зменшення AUC активного метаболіту клопідогрелю у середньому на 46 % і зниження максимальної інгібуючої дії (АДФ-індукованої) агрегації тромбоцитів у середньому на 16 %.

Суперечливі дані щодо клінічних проявів цієї ФК/ФД взаємодії з точки зору основних серцево-судинних захворювань були зареєстровані у ході обсерваційних і клінічних досліджень. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу та клопідогрелю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші лікарські засоби

Всмоктування посаконазолу, ерлотинібу, кетоконазолу й ітраконазолу значно зменшується і, отже, клінічна ефективність може послаблюватися. Слід уникати одночасного застосування з посаконазолом та ерлотинібом.

Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C19

Омепразол чинить помірну інгібуючу дію на CYP2C19 – основний фермент, який відповідає за метаболізм омепразолу. Таким чином, метаболізм супутніх лікарських засобів, що також метаболізуються за участю CYP2C19, може зменшуватися, а системна експозиція цих засобів – збільшуватися. Прикладом таких препаратів є R-варфарин та інші антагоністи вітаміну К, цилостазол, діазепам і фенітоїн.

Цилостазол

У здорових добровольців застосування омепразолу у дозі 40 мг підвищувало максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) та AUC цилостазолу на 18 % і 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % і 69 % відповідно.

Фенітоїн

Моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові рекомендується проводити протягом перших двох тижнів після початку лікування омепразолом, і якщо була проведена корекція дози фенітоїну, моніторинг і подальшу корекцію дози необхідно проводити після закінчення лікування омепразолом.

Невідомий механізм

Саквінавір

Одночасне застосування омепразолу із саквінавіром/ритонавіром призводило до збільшення рівня саквінавіру у плазмі крові приблизно до 70 %, що асоціювалося з належною переносимістю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Метотрексат

Повідомлялося про підвищення рівня метотрексату у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з ІПП. У разі необхідності застосування метотрексату у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну омепразолу.

Такролімус

При одночасному застосуванні омепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу у сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну), і у разі необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику омепразолу

Інгібітори CYP2C19 та/або CYP3A4

Оскільки омепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4, лікарські засоби, що пригнічують активність CYP2C19 або CYP3A4 (такі як кларитроміцин і вориконазол), можуть призводити до зростання рівня омепразолу у сироватці крові внаслідок уповільнення швидкості його метаболізму. Одночасне застосування вориконазолу призводило до більше ніж дворазового зростання AUC омепразолу. Оскільки високі дози омепразолу переносилися добре, корекція дози омепразолу зазвичай не потрібна. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю та в разі довготривалого лікування.

Індуктори CYP2C19 та/або CYP3A4

Лікарські засоби, що індують активність CYP2C19 або CYP3A4 чи обох ферментів (такі як рифампіцин і звіробій), можуть призводити до зниження рівня омепразолу у сироватці крові внаслідок прискорення швидкості його метаболізму.

Особливості застосування.

Диклофенак

Усім групам пацієнтів.

У рідкісних випадках, як і під час застосування інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу лікарського засобу. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає у поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак. Через свої фармакодинамічні властивості лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА може маскувати ознаки та симптоми інфекції.

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА з іншими НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту та у зв'язку з потенційними побічними ефектами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Слід дотримуватися обережності при призначенні лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА пацієнтам літнього віку. У пацієнтів літнього віку існує підвищений ризик збільшення частоти побічних реакцій на НПЗП, особливо таких як шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація, які можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Порушення з боку органів дихання.

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів із набряком слизової оболонки носа (назальні поліпи), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами) частіше, ніж в інших, виникають реакції на НПЗП, схожі на загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків / анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим для таких хворих рекомендовано спеціальні запобіжні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується

хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербіжем або кропив'янкою (див. «Протипоказання»).

Серцево-судинна, ниркова та печінкова недостатність

Пацієнтам із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет або куріння) слід призначати диклофенак тільки після ретельного аналізу їхнього стану.

Оскільки кардіоваскулярні ризики, пов'язані із застосуванням диклофенаку, можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період і в найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні засобів для полегшення симптомів та відповідь на терапію. Ретельний медичний нагляд потрібен, коли диклофенак необхідно призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки їхній стан може погіршитися.

Як і при застосуванні інших НПЗП, у разі прийому диклофенаку рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися. Окрім зростання рівнів печінкових ферментів, рідко повідомлялося про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю і фульмінантний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність, що у деяких випадках були летальними. Під час довготривалого лікування диклофенаком як застережний захід слід призначати регулярне спостереження за функціями печінки. Якщо порушення функції печінки зберігаються чи погіршуються та якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки, або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), слід припинити застосування лікарського засобу. Гепатит може проходити без продромальних симптомів. Необхідно дотримуватися обережності у разі застосування диклофенаку пацієнтам із печінковою порфірією через імовірність провокування нападу.

Оскільки під час лікування НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам із порушеннями функції серця або нирок; артеріальною гіпертензією в анамнезі; пацієнтам літнього віку; пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію 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 рекомендується проводити моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Застосування НПЗП може спричиняти дозозалежне зменшення утворення простагландинів і посилювати ниркову недостатність. Найвищий ризик цієї реакції загрожує пацієнтам із порушенням функції нирок, серцевою недостатністю, печінковою дисфункцією, пацієнтам, які приймають діуретики, і літнім пацієнтам. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на серцево-судинну систему та мозковий кровообіг

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) і при тривалому лікуванні, може бути пов'язане з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Пацієнти повинні пильнувати щодо появи серйозних ознак і симптомів атеротромбозу (таких як біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть відбутися у будь-який час. Пацієнтів слід попередити, що у такому випадку необхідно одразу ж звернутися до лікаря.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (NYHA II–IV), стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями

периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак-протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Ретельну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом і пацієнтам, які палять).

Шлунково-кишкова кровотеча, виразка та перфорація

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні шлунково-кишкові кровотечі, виразки або перфорації можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування за наявності або без попередніх симптомів чи серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації вищий у разі підвищення дози НПЗП у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), і у пацієнтів літнього віку. Щоб знизити ризик токсичного впливу, таким пацієнтам слід починати лікування з найменшої ефективної дози.

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в травному тракті), зокрема на початкових етапах лікування.

Застерегти також потрібно хворих, які отримують супутні лікарські засоби, що підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як: системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад ацетилсаліцилова кислота) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо у пацієнтів, які отримують лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА, розвивається кровотеча або виразка шлунково-кишкового тракту, лікування слід припинити.

Пацієнтам із виразковим колітом або хворобою Крона лікарський засіб протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Прийом усіх НПЗП, включаючи диклофенак, може бути пов'язаний із ризиком неспроможності швів анастомозу та його протіканням. Ретельний медичний нагляд і обережність рекомендується під час застосування диклофенаку у пацієнтів після хірургічних операцій на шлунково-кишковому тракті. Як і у разі застосування усіх НПЗП, включно з диклофенаком, ретельний медичний нагляд і особлива обережність потрібні у разі призначення диклофенаку пацієнтам із симптомами, що вказують на порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з підозрюваною виразкою, кровотечею, перфорацією шлунку або кишечнику в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Системний червоний вовчак і синдром Шарпа

У пацієнтів із системним червоним вовчаком і синдромом Шарпа можливе підвищення ризику виникнення асептичного менінгіту (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку шкіри

У дуже рідкісних випадках після застосування НПЗП повідомляли про серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, зокрема ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). На початковому етапі терапії пацієнти, очевидно, мають найвищий ризик цих реакцій, у більшості випадків реакції розпочинаються впродовж першого місяця лікування. Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА потрібно відмінити у разі появи перших ознак шкірних висипань, ураження слизової оболонки або при будь-яких інших ознаках підвищеної чутливості.

Вплив на гематологічні показники

Як і інші НПЗП, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за хворими з порушеннями гемостазу.

Застосування лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА у дозі 75 мг/20 мг рекомендується тільки для короткострокового курсу лікування. При тривалому застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗП, рекомендується моніторинг показників аналізу крові.

Омепразол

За наявності будь-якого небажаного симптому (наприклад, значна втрата маси тіла, не зумовлена дієтою; часте блювання; дисфагія; блювання з домішками крові або мелена) та при діагностованій виразці шлунка або підозрі на її наявність слід виключити злоякісне захворювання, оскільки прийом лікарського засобу може маскувати його симптоми та затримувати встановлення правильного діагнозу.

Одночасне застосування атазанавіру з інгібітором протонної помпи не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з ІПП не можна уникнути, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусне навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг на 100 мг ритонавіру; доза омепразолу не повинна перевищувати 20 мг.

Омепразол, як і всі лікарські засоби, що пригнічують секрецію соляної кислоти шлункового соку, може зменшити всмоктування вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати пацієнтам із низькою масою тіла або факторами ризику зниження всмоктування вітаміну В₁₂ при довготривалій терапії.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку або під час завершення лікування омепразолом необхідно розглянути можливість взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем та омепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії залишається незрозумілою. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу та клопідогрелю.

У пацієнтів, які приймали ІПП, включаючи омепразол, упродовж щонайменше 3 місяців виникала тяжка гіпомагніємія; у більшості випадків гіпомагніємії пацієнти застосовували препарат близько року. Гіпомагніємія може проявлятися такими серйозними симптомами, як втомлюваність, тетанія, делірій, судоми, запаморочення, шлуночкова аритмія, але вона може протікати безсимптомно і бути вчасно не діагностована. У більшості хворих прояви гіпомагніємії зникають і стан нормалізується після застосування препаратів магнію та відміни ІПП. У пацієнтів, яким планується тривале застосування ІПП або сумісне застосування дигоксину чи інших лікарських засобів, що можуть спричинити зменшення вмісту магнію (наприклад діуретиків), необхідно визначати концентрацію магнію у сироватці крові до початку застосування ІПП та періодично протягом лікування.

ІПП, особливо при застосуванні у високих дозах і протягом тривалого часу (> 1 року), дещо підвищують ризик переломів хребта, кісток зап'ястка та стегна, особливо у людей літнього віку та за наявності сприяючих факторів. Згідно з обсерваційними дослідженнями ІПП підвищують загальний ризик переломів на 10–40 %. Частково збільшення ризику може бути пов'язано з іншими факторами. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати допомогу відповідно до діючих клінічних рекомендацій і споживати відповідну кількість вітаміну D і кальцію.

Лікування ІПП дещо підвищує ризик шлунково-кишкових інфекцій, наприклад, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*, а у госпіталізованих пацієнтів – також, можливо, спричинених *Clostridium difficile* (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти, які застосовують лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА протягом тривалого періоду, особливо коли період лікування триває більше 1 року, потребують регулярного медичного нагляду.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

Застосування ІПП іноді може спричиняти появу ПШЧВ. При появі шкірних проявів, особливо на ділянках, які підлягали впливу сонячного проміння, і якщо ці прояви супроводжуються артралгією, слід негайно звернутися до лікаря та розглянути можливість припинення застосування омепразолу. Наявність випадків ПШЧВ в анамнезі, який розвивався після застосування ІПП, підвищує ризик появи ПШЧВ при застосуванні інших ІПП.

Порушення функції нирок

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГТІН) спостерігався у пацієнтів, які приймали омепразол, і може виникнути в будь-який момент під час терапії омепразолом (див. розділ «Побічні реакції»). Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит може прогресувати до ниркової недостатності.

При підозрі на ГТІН слід припинити прийом омепразолу та негайно розпочати відповідне лікування.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Підвищення концентрації хромограніну А (CgA) може впливати на результати обстежень для виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб отримати точні результати, необхідно тимчасово припинити прийом омепразолу за 5 днів до проведення дослідження концентрації CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні CgA і гастрину не повернулися у діапазон еталонних значень після початкових вимірювань, вимірювання цих показників слід повторити через 14 днів після припинення лікування ІПП.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Диклофенак

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад був збільшений із менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Не виключено, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості 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. Диклофенак не слід призначати протягом першого та другого триместрів вагітності без крайньої необхідності. Якщо диклофенак натрію застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або жінка у першому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

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

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
 - порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідрамніоном;
- на матір наприкінці вагітності та новонародженого:
- подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;
 - гальмування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА протипоказаний під час третього триместру вагітності.

Омепразол

Результати, отримані у ході трьох проспективних епідеміологічних досліджень, вказують на відсутність небажаного впливу омепразолу на вагітність або здоров'я плода/новонародженого. Омепразол можна застосовувати у період вагітності.

Годування груддю

Диклофенак

Згідно з обмеженими даними досліджень, доступними наразі, НПЗП у незначній кількості проникає у грудне молоко. НПЗП не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

Омепразол

Омепразол проникає у грудне молоко, проте ймовірність впливу на дитину мала, якщо його застосовувати у терапевтичних дозах.

Фертильність

Диклофенак

Диклофенак 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 з причини безпліддя, слід розглянути доцільність відміни лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА.

Омепразол

Пероральне застосування рацемічної суміші омепразолу під час досліджень на тваринах не впливало на репродуктивну функцію.

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

Побічні ефекти, такі як порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, можливі після прийому НПЗП. Можуть спостерігатися такі небажані реакції після застосування омепразолу, як запаморочення і порушення зору (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнти не повинні керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі

Рекомендована доза лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА становить одну капсулу на добу (диклофенак 75 мг / омепразол 20 мг).

У пацієнтів, що переходять на лікування лікарським засобом ДУОДІКЛАЗА, слід досягти адекватного контролю за допомогою однокомпонентних препаратів у тих самих дозах, що й рекомендована комбінація. Якщо контроль симптомів не досягається дозуванням один раз на добу, режим лікування слід змінити, перейшовши на прийом кількох альтернативних препаратів. Прийом більше як однієї дози лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА 75 мг/20 мг на добу може призвести до надмірного впливу омепразолу.

Лікування повинно тривати до моменту досягнення мети терапії у конкретного пацієнта, регулярно переглядатися і припинятися, якщо не виявлено жодних переваг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

Існують дані, що пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА слід застосовувати з обережністю, а функцію нирок необхідно ретельно контролювати (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Існують дані, що пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА слід застосовувати з обережністю, а функцію печінки необхідно ретельно контролювати.

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Пацієнти літнього віку піддаються підвищеному ризику серйозних побічних реакцій. Якщо лікування НПЗП вважається необхідним, його слід застосовувати протягом якомога коротшого періоду та у найнижчій ефективній дозі. Під час лікування НПЗП слід контролювати стан пацієнта щодо розвитку шлунково-кишкової кровотечі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти (≤ 18 років)

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА не рекомендується застосовувати дітям через відсутність інформації щодо його безпеки та ефективності для цієї категорії пацієнтів.

Спосіб введення

Капсули лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА слід ковтати цілими, запиваючи великою кількістю води.

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА бажано приймати під час прийому їжі.

Моніторинг лікування

Під час тривалого лікування лікарським засобом ДУОДІКЛАЗА необхідно регулярно проводити лабораторні дослідження крові, а також контролювати функцію печінки та нирок.

Діти.

Лікарський засіб ДУОДІКЛАЗА не слід застосовувати дітям через відсутність інформації щодо його безпеки та ефективності для цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Диклофенак

Симптоми

Симптоми включають головний біль, нудоту, блювання, абдомінальний біль, шлунково-кишкову кровотечу, рідко діарею, дезорієнтацію, збудження, кому, сонливість, запаморочення, шум у вухах, непритомність та іноді судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність і ураження печінки.

Лікування

Лікування гострого отруєння НПЗП складається насамперед із підтримуючих заходів і симптоматичного лікування. Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунку протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату.

Необхідно забезпечити форсований діурез.

Рекомендований ретельний контроль функції нирок і печінки.

Пацієнти повинні перебувати під наглядом щонайменше протягом 4-х годин після проковтування потенційно токсичних кількостей препарату.

Часті або тривалі судоми слід лікувати шляхом внутрішньовенного введення діазепаму.

Інші заходи можуть бути призначені залежно від клінічного стану пацієнта. Методи спеціального лікування, такі як примусові діурези, діаліз або гемоперфузія, імовірно, не застосовують при усуненні наслідків передозування НПЗП через високу швидкість синтезу білків та прискорення метаболізму останніх.

Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування повинні проводитися при таких ускладненнях, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, розлади шлунково-кишкового тракту і респіраторний дистрес.

Омепразол

Існує обмежений обсяг інформації про наслідки передозування омепразолу у людини. Були описані випадки застосування препарату у дозах до 560 мг; також були отримані окремі повідомлення про пероральне застосування одноразових доз омепразолу, що досягали 2400 мг (у 120 разів вище звичайної рекомендованої клінічної дози). Повідомлялося про

нудоту, блювання, запаморочення, абдомінальний біль, діарею та головний біль. Також у поодиноких випадках повідомлялося про апатію, депресію і сплутаність свідомості. Швидкість виведення препарату не змінювалася (кінетика першого порядку) зі збільшенням його дози. Лікування з метою усунення наслідків передозування має симптоматичний характер.

Побічні реакції.

У разі виникнення серйозних побічних реакцій застосування лікарського засобу ДУОДІКЛАЗА слід припинити.

Побічні реакції, що виникали при застосуванні диклофенаку та омепразолу під час клінічних, епідеміологічних і постреєстраційних досліджень, наведено у таблиці нижче.

При застосуванні диклофенаку найбільш часто спостерігаються порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

При застосуванні омепразолу розвиток побічних реакцій, імовірно, не пов'язаний із дозуванням. Найбільш часто виникають (від 1 % до 10 % пацієнтів) головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання.

Для визначення частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома.

Частота	Диклофенак	Омепразол
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>		
Рідко		Лейкопенія, тромбоцитопенія.
Дуже рідко	Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, апластична анемія, агранулоцитоз.	Агранулоцитоз, панцитопенія.
<i>З боку імунної системи</i>		
Рідко	Неспецифічні алергічні реакції, анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та анафілактичний шок) та анафілаксія. Реактивність дихальних шляхів, включаючи астму, загострення астми, бронхоспазм або задишку.	Реакції гіперчутливості, наприклад: лихоманка, ангіоневротичний набряк і анафілактична реакція/шок.
Дуже рідко	Ангіоедема, ангіоневротичний набряк (особливо набряк обличчя).	
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i>		
Рідко		Гіпонатріємія.
Частота невідома		Гіпомагніємія, тяжка форма гіпомагніємії, яка може призвести до розвитку гіпокальціємії. Гіпомагніємія також може бути наслідком розвитку гіпокаліємії.
<i>Психічні розлади</i>		
Нечасто		Безсоння.

Рідко		Занепокоєння, розгубленість, депресія.
Дуже рідко	Депресія, дезорієнтація, безсоння, дратівливість, психотичні реакції, нічні кошмари.	Агресивність, галюцинації.
<i>З боку нервової системи</i>		
Часто	Головний біль, запаморочення.	Головний біль.
Нечасто		Запаморочення, парестезія, сонливість.
Рідко	Сонливість.	Порушення смаку.
Дуже рідко	Порушення пам'яті, парестезії, асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з аутоімунними розладами, такими як червоний вовчак, синдром Шарпа) з такими симптомами, як кривошия, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація. Сплутаність свідомості, галюцинації, слабкість, втома та запаморочення, зміни смаку, озноб, судом, неспокій, інсульт.	
<i>З боку органів зору</i>		
Рідко		Двоїння.
Дуже рідко	Нечіткість зору (порушення зору), затуманення зору, диплопія, неврит зорового нерва.	
<i>З боку органів слуху</i>		
Часто	Вертиго.	
Нечасто		Вертиго.
Дуже рідко	Розлади слуху, шум (дзвін) у вухах.	
<i>З боку серцево-судинної системи</i>		
Рідко	Набряк.	
Дуже рідко	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт, прискорене серцевиття, біль у грудях, серцева недостатність, невелике підвищення ризику судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).	
Частота невідома	Синдром Коуніса.	

<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
Рідко	Астма (особливо задишка).	Бронхоспазм.
Дуже рідко	Пневмонія, пневмоніт.	
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Часто	Нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія.	Абдомінальний біль, закріп, діарея, метеоризм, нудота/блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні).
Рідко	Гастрит, гематемез, геморагічна діарея, мелена, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (з кровотечею або перфорацією чи без них), виразкова хвороба шлунка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку, втрата апетиту.	Сухість у роті, стоматит, кандидоз у шлунково-кишковому тракті.
Дуже рідко	Загострення коліту і хвороби Крона, запор, виразковий стоматит, глосит, розлади в роботі стравоходу, гастроінтестинальні розлади, панкреатит.	
Частота невідома		Мікроскопічний коліт.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>		
Часто	Підвищення рівня трансаміназ.	
Нечасто		Підвищення печінкових ферментів.
Рідко	Жовтяниця, функціональні розлади печінки, гепатит (блискавичні у поодиноких випадках).	Гепатит із жовтяницею або без неї.
Дуже рідко	Некроз печінки, печінкова недостатність.	Печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюванням печінки.
<i>З боку шкіри і підшкірної клітковини</i>		
Часто	Висип на шкірі.	
Нечасто		Дерматит, свербіж, висип, кропив'янка.
Рідко	Кропив'янка.	Алопеція, світлочутливість.
Дуже рідко	Світлочутливість, висип, бульозний висип, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром	Мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

	Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), випадання волосся, ексфоліативний дерматит, пурпура, у т.ч. алергічна, свербіж.	
Частота невідома		Підгострий шкірний червоний вовчак.
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>		
Рідко		Інтерстиціальний нефрит.
Дуже рідко	Нефотоксичність у різних формах, включаючи інтерстиціальний нефрит, протеїнурію, папілярний некроз, нефротичний синдром, гостру ниркову недостатність, порушення сечовипускання (наприклад, гематурія).	
Невідомо		Тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності)
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>		
Нечасто		Перелом стегнової кістки, кісток зап'ястя або хребта.
Рідко		Артралгія, міалгія.
Дуже рідко		М'язова слабкість.
<i>Розлади репродуктивної системи та молочних залоз</i>		
Дуже рідко	Імпотенція.	Гінекомастія.
<i>Загальні розлади</i>		
Нечасто		Нездужання, периферичний набряк.
Рідко		Підвищене потовиділення, підвищена температура тіла.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і протягом тривалого часу, може бути пов'язане з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Свісс Кепс ГмбХ / Swiss Caps GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грассінгерштрассе 9, Бад Айблінг, Баварія, 83043, Німеччина / Grassingerstrasse 9, Bad Aibling, Bayern, 83043, Germany.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга» / UAB «Farmlyga».

Місцезнаходження заявника.

вул. Антакальню, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.