

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВОЛЬТАРЕН⁰

(VOLTAREN[®])

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію – 25 мг, 50 мг або 100 мг;

1 супозиторій містить диклофенаку натрію 25 мг, 50 мг або 100 мг;

допоміжна речовина: жир твердий.

Лікарська форма. Супозиторії.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії від білого до жовтуватого кольору, торпедоподібної форми, з гладенькою або трохи нерівною поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.
Диклофенак.

Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У ході 15 клінічних досліджень, під час яких диклофенак вводили ректально для лікування післяопераційного болю дітям, загальний середній вік яких становив 8 років, застосування лікарських засобів для екстреної аналгезії (особливо опіатів) зменшилося (тільки для супозиторіїв по 25 мг).

Вольтарен[®] містить диклофенак натрію, речовину нестероїдної структури, що чинить виражену аналгетичну та протизапальну дію. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

Тільки для супозиторіїв по 25 мг

Досвід застосування диклофенаку під час клінічних досліджень за участю педіатричних пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом/ювенільним ідіопатичним артритом обмежений. У ході проведення рандомізованого подвійно сліпого 2-тижневого дослідження з паралельними

групами за участю дітей віком 3–15 років з ЮРА/ЮІА ефективність та безпека застосування диклофенаку в дозі 2–3 мг/кг маси тіла на добу порівнювалися з такими при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 50–100 мг/кг маси тіла/добу та плацебо (по 15 пацієнтів у кожній групі). Під час загальної оцінки даних було виявлено покращення стану пацієнтів (у 11 з 15 пацієнтів із групи застосування диклофенаку, у 6 з 12 пацієнтів із групи застосування аспіріну та у 4 з 15 пацієнтів із групи застосування плацебо) зі статистично значущою різницею ($p < 0,05$). Кількість хворобливих суглобів зменшилася в результаті застосування диклофенаку і АСК, але збільшилася під час застосування плацебо. У ході проведення другого рандомізованого подвійно сліпого 6-тижневого дослідження з паралельними групами за участю дітей віком 4–15 років з ЮРА/ЮІА ефективність диклофенаку (добова доза 2–3 мг/кг маси тіла, $n=22$) була порівнянною з ефективністю індометацину (добова доза 2–3 мг/кг маси тіла, $n=23$).

Фармакокінетика.

Кінетичні дані застосування препарату, отримані за участю 6 дітей віком 6–16 років із ювенільним хронічним артритом, які отримували диклофенак один раз на добу протягом 2 тижнів, обмежені. Після проведення корекції за масою тіла 75 кг кінетичні параметри були схожі з такими у дорослих (тільки для супозиторіїв по 25 мг).

Всмоктування. Всмоктування є швидким, хоча відбувається повільніше, ніж при застосуванні таблеток з кишковорозчинним покриттям. Після застосування супозиторіїв Вольтарен[®] у дозі 50 мг максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину, але максимальна концентрація на одиницю дози становить близько двох третин від концентрації, що досягається після застосування таблеток з кишковорозчинним покриттям ($1,95 \pm 0,8$ мкг/мл ($1,9$ мкг/мл $\equiv 5,9$ мкмоль/л)).

Біодоступність. Як і у разі застосування пероральних лікарських форм препарату площа під кривою концентрації (AUC) становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні парентеральної дози. Після багаторазового застосування препарату його фармакокінетика не змінюється. Кумуляції препарату не спостерігається за умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування. Концентрація в плазмі крові, що була досягнута у дітей, які отримували еквівалентні дози (мг/кг маси тіла), подібна до концентрації, що спостерігалася у дорослих (тільки для супозиторіїв по 25 мг).

Розподіл. Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, головним чином з альбуміном – 99,4 %.

Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Уявний період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3–6 годин. Через 2 години після досягнення максимальної концентрації у плазмі концентрація диклофенаку в синовіальній рідині залишається більш високою, ніж у плазмі крові; це явище спостерігається протягом 12 годин.

Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці в однієї пацієнтки. Передбачувана кількість препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна дозі 0,03 мг/кг/добу.

Метаболізм. Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином – шляхом одноразового і багаторазового гідроксилування та метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

Виведення. Загальний системний кліренс диклофенаку із плазми становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення $\pm$ СВ). Кінцевий період напівжиття у плазмі крові становить 1–2 години. Період напівжиття у плазмі крові чотирьох метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1–3 години. Близько 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

Фармакокінетика в окремих груп хворих. Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату у плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових добровольців.

У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, з огляду на кінетику препарату після одноразового застосування. 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 добровольців. Проте в кінцевому підсумку всі метаболіти виводилися із жовчю.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Протипоказання.

- гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини;
- кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП;
- активна форма пептичної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки/ кровотечі або рецидивуюча пептична виразка/ кровотеча в анамнезі (два або більше окремі епізоди встановленої виразки або кровотечі).
- останній триместр вагітності;
- запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона або виразковий коліт);
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації <15 мл/хв/1,73 м²);
- застійна серцева недостатність (NYHA II-IV);
- лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);
- ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда;
- цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;
- захворювання периферичних артерій;
- Вольтарен[®], як і інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гострий риніт або поліпи в носі;
- проктит.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижчезазначені взаємодії включають такі, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді кишковорозчинних таблеток та/або в інших лікарських формах.

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

Дигоксин. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і у разі застосування інших НПЗП, супутне

застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) можуть призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, внаслідок збільшення ризику нефротоксичності.

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

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що жодних змін у дозуванні антикоагулянтів не потрібно, рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Інші НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 та кортикостероїди. Одночасне застосування диклофенаку та інших НПЗП або кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Супутнє застосування НПЗП та СИЗС може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак може застосовуватися разом з пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичного ефекту. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що обумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли метотрексат і НПЗП, включаючи диклофенак, застосовувалися з інтервалом у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

Циклоспорин. Вплив диклофенаку, як і інших НПЗП, на синтез простагландинів у нирках може

посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують циклоспорин.

Такролімус. При застосуванні НПЗП з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗП та інгібітора кальциневрину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж пацієнтам, які не застосовують такролімус.

Антибактеріальні хінолони. Існують окремі дані щодо розвитку судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП. Це може спостерігатися у пацієнтів з наявністю або з відсутністю у попередньому анамнезі епілепсії або судом. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолону пацієнтам, які вже отримують НПЗП.

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

Колестипол та холестирамін. Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за одну годину до або через 4–6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП у пацієнтів може посилити серцеву недостатність, знизити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон. НПЗП не слід застосовувати протягом 8–12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити ефект міфепристону.

Інгібітори CYP2C9. Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад вориконазолом). Це може призвести до значного збільшення максимальної концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зниження концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Особливості застосування.

———Загальні

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникнути в будь-який час під час застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) незалежно від того, чи є вони ЦОГ-2-селективними, навіть за відсутності попереджувальних симптомів або схильності в анамнезі. Для того щоб мінімізувати небажані ефекти, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу.

Плацебо-контрольовані дослідження вказали на підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чи цей ризик безпосередньо корелює з селективністю ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗП, все ще залишається невідомим.

Слід уникати одночасного застосування Вольтарену® із системними НПЗП, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.

Оскільки в даний час відсутні порівнянні дані клінічних досліджень стосовно довгострокового лікування із використанням максимальної дози диклофенаку, можливість подібного підвищення ризику не може бути виключена. Доки не з'являться такі дані, перед використанням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку співвідношення користь-ризик у пацієнтів з клінічно підтвердженими коронарною хворобою серця, цереброваскулярними порушеннями, оклюзійними захворюваннями периферичної артерії або значними факторами ризику (наприклад, гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курінням). Через цей ризик слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу.

Необхідна обережність щодо застосування пацієнтам віком понад 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу слабким пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

У рідкісних випадках, як і при застосуванні інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям, Вольтарен®, як і інші НПЗП, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

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 в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

- Вплив на травний тракт

При застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і які можливі в будь-який час у процесі лікування при наявності або відсутності попереджувальних симптомів або попереднього анамнезу серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗП, пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ), обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози НПЗП, включаючи диклофенак, і у хворих з виразкою в анамнезі, особливо з ускладненням у вигляді кровотечі або перфорації та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗП, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб знизити ризик такого токсичного впливу на ТТ, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування низьких доз

ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин або інших лікарських засобів, які здатні підвищувати ризик небажаної дії на ТТ), слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із призначенням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно ліки, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад ацетилсаліцилову кислоту) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

НПЗП, включаючи диклофенак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження та обережність при застосуванні препарату Вольтарен® після операції на шлунково-кишковому тракті.

- Вплив на печінку

Ретельний медичний нагляд потрібен у разі, коли Вольтарен® призначають пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись.

Як і при застосуванні інших НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися.

Це дуже часто виникало під час клінічних досліджень диклофенаку (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов'язані зі збільшенням граничних значень. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалось помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 вище верхньої межі норми), тоді як частота значного підвищення (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася на рівні близько 1 %. У вищезазначених клінічних дослідженнях у 0,5 % пацієнтів підвищення рівнів печінкових ферментів супроводжувалося клінічно вираженим ураженням печінки. Після припинення застосування препарату рівні печінкових ферментів повертались до вихідних значень.

Під час довготривалого лікування препаратом Вольтарен® призначається регулярне спостереження за функціями печінки як застережний захід. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та якщо клінічні симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), застосування препарату Вольтарен® слід припинити.

Окрім підвищення рівнів печінкових ферментів, були отримані поодинокі повідомлення про тяжкі печінкові реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках були летальними.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, коли Вольтарен® застосовують пацієнтам із печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

- Вплив на нирки

Завдяки важливості простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗП, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) призводить до набряків та гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки

рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам з 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. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

- Вплив на шкіру

У зв'язку із застосуванням НПЗП, в тому числі препарату Вольтарен[®], дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик розвитку цих реакцій на початку курсу терапії: поява реакції спостерігається в більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Вольтарен[®] необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, при ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Як і у разі застосування інших НПЗП, в окремих випадках можуть виникнути алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

- Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із системним червоним вовчаком і змішаними захворюваннями сполучної тканини можливе підвищення ризику розвитку асептичного менінгіту.

- Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Пацієнтам із встановленим серцево-судинним захворюванням (наприклад серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, хворобою периферичних артерій) або неконтрольованою гіпертензією застосування препарату Вольтарен[®] зазвичай не рекомендується.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки і тільки в дозах до 100 мг на добу, якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

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

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому лікуванні може бути пов'язано з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Необхідно періодично оцінювати потребу пацієнта в полегшенні симптомів та відповідь на

терапію, особливо якщо тривалість терапії становить більше 4 тижнів.

Пацієнти мають бути поінформовані про необхідність контролювати появу симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад болю в грудях, задишки, слабкості, нерозбірливого мовлення), які можуть виникнути без попередження. У разі виникнення такого явища пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.

- Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується моніторинг усіх показників крові.

Диклофенак може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

- Астма в анамнезі

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо пов'язаними з алергічними, подібними до ринітів симптомами), частіше виникають реакції на НПЗП, такі як загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями (висипання, свербіж або кропив'янка) на інші речовини.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗП можуть спровокувати розвиток бронхоспазму при застосуванні пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму або мають бронхіальну астму в анамнезі.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад підвищився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Було показано, що у тварин застосування інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та смерті 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.

Перший/другий триместр

У I і II триместрах вагітності препарат Вольтарен® можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Якщо Вольтарен® застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або вагітна жінка у першому чи другому триместрі

вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Олігогідрамніон / порушення функції нирок у новонароджених / звуження артеріальної протоки

Застосування НПЗП з 20-го тижня вагітності може призвести до порушення функції нирок у плода, що може викликати олігогідрамніон, а у деяких випадках – порушення функції нирок у новонародженого. Ці побічні ефекти спостерігаються в середньому через кілька днів або тижнів лікування, хоча у рідкісних випадках олігогідрамніон розвивався вже через 48 годин після початку застосування НПЗП. Олігогідрамніон часто, але не завжди минає після припинення лікування НПЗП. Ускладнення тривалого олігогідрамніону можуть включати, наприклад, контрактури кінцівок та затримку розвитку легенів. У деяких постмаркетингових клінічних спостереженнях порушення функції нирок у новонароджених вимагало проведення інвазивних процедур, таких як обмінне переливання крові або діаліз.

Крім того, повідомлялося про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі, яке зникає в більшості випадків після припинення лікування.

Якщо лікування препаратом Вольтарен® триває більше ніж 48 годин, слід розглянути доцільність ультразвукового моніторингу навколоплідної рідини та серця плода. У разі виникнення олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки необхідно відмінити Вольтарен® та провести відповідне лікування згідно з клінічною практикою.

Третій триместр

Під час третього триместру вагітності застосування препарату Вольтарен® протипоказане.

Всі інгібітори синтезу простагландинів можуть:

- піддавати плід таким ризикам:
 - о серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
 - о порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідрамніоном;
- піддавати матір і дитину таким ризикам:
 - о можливе подовження часу кровотечі – ефект інгібування агрегації тромбоцитів, який може спостерігатися навіть при застосуванні дуже низьких доз; інгібування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Годування груддю.

Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості виділяється у грудне молоко. У зв'язку з цим супозиторії Вольтарен® не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля. Якщо лікування є життєво необхідним, слід перевести дитину на штучне вигодовування.

Фертильність жінок.

Як і інші НПЗП, Вольтарен® може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не

рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми з зачаттям або проходять дослідження щодо безпліддя, слід розглянути доцільність відміни препарату Вольтарен®.

Щодо тварин, з огляду на відповідні дані, не може бути виключене порушення фертильності у самців. Значущість цих даних для людей незрозуміла.

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

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Вольтарен[®] виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу.

Не приймати внутрішньо, тільки для ректального введення.

Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника.

Початкова доза зазвичай становить 100–150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75–100 мг/добу.

Добову дозу розподіляють на 2–3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скрутості до прийому препарату вдень призначають Вольтарен[®] у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг).

При первинній дисменореї добову дозу підбирають індивідуально, зазвичай вона становить 50–150 мг/добу. Початкова доза може бути 50–100 мг/добу, але за необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу.

Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Для лікування нападів мігрені курс починають у дозі 100 мг при прояві перших ознак початку нападу. За необхідності в той же день може бути застосований другий супозиторій (50 мг диклофенаку). У разі необхідності у наступні дні лікування можна продовжити (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг, дозу розподіляють на 2–3 застосування).

Діти (віком 1–14 років) з ювенільним хронічним артритом: 1–3 мг/кг на добу за кілька прийомів (тільки для супозиторіїв по 25 мг).

Діти (віком 6–14 років) з гострим післяопераційним болем: 1–2 мг/кг на добу за кілька прийомів. Тривалість застосування препарату для лікування гострого післяопераційного болю

слід обмежити терміном до 4 днів (тільки для супозиторіїв по 25 мг).

Наприклад, для дитини з масою тіла 30 кг добова доза може становити від 30 до 60 мг. З огляду на такий діапазон, дитині можна призначити 1 супозиторій по 25 мг 2 рази на добу.

Через підвищену концентрацію активної речовини Вольтарен[®], супозиторії по 50 мг, не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 14 років. Вольтарен[®] у формі супозиторіїв 100 мг не підходить для лікування дітей та підлітків.

Пацієнти літнього віку: хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату Вольтарен[®] не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, нестероїдні протизапальні препарати потрібно застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам, оскільки вони, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, ослабленим пацієнтам літнього віку або пацієнтам з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.

Порушення функції нирок

Застосування Вольтарену[®] протипоказане пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²; див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати Вольтарен[®] пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Застосування Вольтарену[®] протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози не можуть бути зроблені. Слід з обережністю застосовувати Вольтарен[®] пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Вольтарен[®] не застосовують дітям віком до 1 року. Дітям віком 1–14 років з ювенільним хронічним артритом супозиторії призначають лише у дозі 25 мг. Дітям віком 6–14 років з гострим післяопераційним болем супозиторії призначають лише у дозі 25 мг. Через підвищену концентрацію активної речовини Вольтарен[®], супозиторії по 50 мг, не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 14 років. Супозиторії Вольтарен[®] у дозі 100 мг не застосовують для лікування дітей та підлітків у зв'язку з високим вмістом активної речовини.

Передозування.

Симптоми. Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує.

Передозування може спричинити такі симптоми, як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, шум у вухах або судоми. Гостра ниркова недостатність і ураження печінки можливі у разі тяжкої інтоксикації.

Лікування. За необхідності проводять симптоматичну терапію. Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування призначають з приводу таких ускладнень, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, а також пригнічення дихання.

Малоймовірно, що такі специфічні заходи, як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення з організму НПЗП, включаючи диклофенак, через зв'язування в значній мірі з білками та інтенсивний метаболізм. Протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, дорослим слід розглянути можливість промивання шлунка протягом однієї години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи.

Побічні реакції.

Категорія частоти небажаних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (гемолітична анемія, апластична анемія), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні порушення: дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні кошмари, психотичні порушення.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, втомлюваність; дуже рідко – парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт; частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

З боку органів зору: дуже рідко – зорові порушення, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, розлади слуху.

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто* – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – васкуліт; частота невідома – синдром Коуніса.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – астма (включаючи задишку); дуже рідко – пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія, зменшення апетиту; рідко – гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, гематемезис, мелена, геморагічна діарея, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, шлунково-кишковий стеноз чи перфорація (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту, проктит; дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит, загострення геморою.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, розлади печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, пурпура Шенлейна–Геноха, свербіж.

З боку нирок та сечовидільної системи: часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ураження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

Загальні порушення і порушення в місці введення: часто – подразнення у місці введення; рідко – набряк.

*Показники частоти базуються на даних довгострокового застосування у високій дозі (150 мг/доба).

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – імпотенція.

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

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, являються ефектами класу НПЗП і, як правило, є оборотними після відміни препарату. Найбільш імовірним механізмом порушень зору є інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, які, порушуючи регуляцію ретинального кровотоку, сприяють розвитку візуальних порушень. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Супозиторії по 25 мг та 50 мг: по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в коробці з картону.

Супозиторії по 100 мг: по 5 супозиторіїв у стрипі; по 1 стрипу в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Делфарм Хюнінг САС /

Delpharm Huningue SAS

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. де ля Шапель 26, 68330 Хюнінг, Франція /

26 rue de la Chapelle, 68330 Huningue, France.