ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

вольтарен®

(VOLTAREN®)

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію;

3 мл розчину містять 75 мг диклофенаку натрію (25 мг/мл);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію метабісульфіт (Е 223), спирт бензиловий, пропіленгліколь, вода для ін’єкцій, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до слабко жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вольтарен® – нестероїдний препарат з вираженими знеболювальними/протизапальними властивостями. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази). Простагландини відіграють провідну роль у виникненні запалення, болю та жару. Диклофенак натрію *in vitro* в концентраціях, еквівалентних тим, які були досягнуті у людини, не пригнічує біосинтез протеогліканів у хрящовій тканині.

Якщо препарат застосовують одночасно з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, Вольтарен® суттєво зменшує потребу в опіоїдах.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом’язової ін’єкції середня максимальна концентрація у плазмі, що становить 2,5 мкг/мл, досягається приблизно через 20 хв. У разі якщо 75 мг диклофенаку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, середня

максимальна концентрація у плазмі становить приблизно 1,9 мкг/мл. Більш короткий час інфузії призводить до вищої максимальної концентрації у плазмі, тоді як триваліші інфузії призводять до плато концентрації, пропорційної до показника інфузії після 3−4 годин. Після внутрішньом’язової ін’єкції або прийому шлунково-резистентних таблеток чи застосування супозиторіїв концентрації у плазмі крові швидко знижуються одразу після досягнення пікових рівнів. Після перорального або ректального введення приблизно половина абсорбованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект «першого проходження»). Площа під кривою концентрації (AUC) після внутрішньом’язового або внутрішньовенного введення приблизно удвічі більша, ніж після перорального або ректального введення.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після повторного введення. За умови дотримання рекомендованих інтервалів дозування накопичення препарату не відбувається.

Розподіл.

99,7 % диклофенаку зв’язується з протеїнами сироватки крові, головним чином з альбуміном (99,4 %).

Уявний об’єм розподілу за розрахунками становить 0,12−0,17 л/кг.

Диклофенак потрапляє до синовіальної рідини, де максимальна концентрація встановлюється через 2−4 год після досягнення пікового значення у плазмі крові. Очікуваний період напіввиведення з синовіальної рідини становить від 3 до 6 годин. Через дві години після досягнення рівня пікового значення у плазмі крові концентрація диклофенаку у синовіальній рідині перевищує цей показник у плазмі крові і залишається вищою протягом періоду до 12 годин.

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

Метаболізм.

Біотрансформація диклофенаку відбувається частково шляхом глюкуронідації інтактної молекули, але головним чином шляхом одноразового та багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів (3'-гідрокси-, 4'-гідрокси-, 5-гідрокси-, 4',5-дигідрокси- та 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак), більшість з яких перетворюється у кон’югати глюкуроніду. Два з цих фенольних метаболітів є фармакологічно активними, однак їхня дія виражена значно менше, ніж для диклофенаку.

Виведення.

Загальний системний кліренс диклофенаку у плазмі становить 263±56 мл/хв (середнє значення ± SD). Термінальний період напіввиведення у плазмі становить 1−2 години. Чотири метаболіти, включаючи два активних, також мають короткий період напіввиведення з плазми – 1−3 години. Один метаболіт, 3'-гідрокси-4'-метоксидиклофенак, має набагато довший період напіввиведення, однак є фактично неактивним. Приблизно 60 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів. Менш ніж 1 % виводиться у вигляді незміненої речовини. Залишки дози елімінуються у вигляді метаболітів через жовч з фекаліями.

Лінійність/нелінійність.

Концентрація у плазмі демонструє лінійну залежність від дози.

Спеціальні групи пацієнтів.

Літні пацієнти. Ніякої різниці залежно від віку хворого в абсорбції, метаболізмі або екскреції препарату не спостерігалося, окрім того, що у пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації у плазмі, ніж це спостерігалося у молодих здорових добровольців.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок при дотриманні режиму звичайного дозування можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. За умов кліренсу креатиніну менше ніж 10 мл/хв теоретичні рівні метаболітів у плазмі крові у рівноважному стані приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців.

Однак метаболіти остаточно виводяться із жовчю.

Пацієнти із захворюваннями печінки. У пацієнтів із хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки фармакокінетика та метаболізм диклофенаку є такими ж, як і у пацієнтів без захворювання печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат при внутрішньом’язовому введенні призначений для лікування:

- запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму;
- гострих нападів подагри;
- ниркової та біліарної колік;
- болю та набряку після травм і операцій;
- тяжких нападів мігрені.

Препарат при введенні у вигляді внутрішньовенних інфузій призначений для лікування або профілактики післяопераційного болю.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до діючої речовини, натрію метабісульфіту або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов’язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

- Активна форма пептичної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки/кровотечі або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі).

- III триместр вагітності.

- Як і інші НПЗЗ, диклофенак також протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів провокує напади бронхіальної астми, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або гострого риніту/назальних поліпів, або симптомів, подібних до алергії.

- Запальні захворювання кишечнику (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).

- Печінкова недостатність.

- Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв/1,73 $м^2$).

- Серцева недостатність (NYHA II–IV).

- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч.

- Лікування постопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

- Захворювання периферичних артерій.

У даній лікарській формі препарат протипоказаний дітям.

Тільки щодо внутрішньовенного застосування.

- Одночасне застосування НПЗЗ або антикоагулянту (в тому числі низьких доз гепарину).

- Наявність в анамнезі геморагічного діатезу, підтверджена або підозрювана цереброваскулярна кровотеча в анамнезі.

- Операції, пов'язані з високим ризиком кровотечі.

- Бронхіальна астма в анамнезі.

- Помірне або тяжке порушення ниркової функції (креатинін сироватки крові >160 мкмоль/л).

- Гіповолемія або зневоднення з будь-якої причини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче наведено взаємодії, що спостерігалися під час застосування препарату Вольтарен®, розчину для ін’єкцій, та/або інших лікарських форм диклофенаку.

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

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

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують з обережністю, а пацієнти, особливо хворі літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг функції нирок після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, з огляду на збільшення ризику нефротоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов’язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити більш часто (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Рекомендується вжити застережних заходів, оскільки супутнє введення може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та антикоагулянти одночасно.

Тому рекомендовано ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди. Супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту шлунково-кишкових побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє введення системних НПЗЗ та СІЗЗС може підвищити ризик кровотечі у травному тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх клінічну дію. Однак відомі окремі випадки як гіпоглікемічного, так і гіперглікемічного впливу після введення диклофенаку, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком. При таких станах необхідний моніторинг рівня глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

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

Метотрексат. При введенні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки може зростати

концентрація метотрексату в крові і збільшуватися токсичність цієї речовини.

Циклоспорин та такролімус. Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину та такролімусу через вплив на простагландини нирок. У зв’язку з цим його слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для хворих, які не отримують циклоспорин або такролімус.

Антибактеріальні хіноліни. Існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ.

Фенітоїн. При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну в плазмі крові у зв’язку з очікуваним збільшенням експозиції 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 НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, знизити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

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

Інгібітори CYP2C9. Необхідна обережність при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад з 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 збільшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Особливості застосування.

- Загальні

Шлунково-кишкові виразки, кровотеча або перфорація можуть виникати у будь-який час під час лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), незалежно від селективності до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), навіть за відсутності попереджувальних симптомів або сприятливого анамнезу. Слід уникати застосування препарату Вольтарен® із системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через можливість розвитку додаткових побічних ефектів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, необхідного для контролю симптомів.

Плацебо-контрольовані дослідження виявили підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Безпосередня кореляція цього ризику із селективністю окремих НПЗЗ до ЦОГ-1/ЦОГ-2 наразі не встановлена. Через відсутність зіставних даних клінічних досліджень

щодо довгострокового лікування максимальними дозами диклофенаку можливість подібного підвищеного ризику не може бути виключена. За відсутності таких даних перед використанням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі у пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Зважаючи на цей ризик, слід вводити найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого терміну лікування.

Впливи НПЗЗ на нирки включають затримку рідини із набряками та/або артеріальною гіпертензією. Через це диклофенак слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням серцевої функції та іншими станами, що сприяють затримці рідини. Також слід дотримуватись обережності у пацієнтів, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищеного ризику розвитку гіповолемії.

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.

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Зокрема, для людей літнього віку зі слабким здоров’ям та для пацієнтів із низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози. У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які проходять лікування препаратом Вольтарен®, його застосування слід припинити.

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

Метабісульфіт натрію у розчині для ін’єкцій також може призвести до окремих тяжких реакцій гіперчутливості.

- Вплив на травну систему

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (блювання кров’ю, мелена), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і спостерігатися у будь-який час у процесі лікування як з попереджувальними симптомами, так і без них, а також при наявності в анамнезі 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 шлунково-кишкові кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, необхідним є ретельне медичне спостереження; особливу обережність слід проявляти при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку шлунково-кишкового тракту, або з наявністю виразки шлунка або кишечнику, кровотечі або перфорації в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик шлунково-кишкових кровотеч вищий при збільшенні дози НПЗЗ, а також у пацієнтів із наявністю в анамнезі виразки, особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій у разі застосування НПЗЗ, особливо таких, як шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, що можуть бути летальними.

Щоб знизити ризик токсичного впливу на травну систему у пацієнтів з виразкою в анамнезі,

особливо з ускладненнями у вигляді кровотечі або перфорації, та у пацієнтів літнього віку, лікування починають та підтримують найнижчими ефективними дозами.

Для таких пацієнтів, а також хворих, які потребують супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших лікарських засобів, які, ймовірно, підвищують ризик небажаної дії на травну систему, слід розглянути питання про комбіновану терапію із застосуванням захисних лікарських засобів (наприклад інгібіторів протонного насоса або мізопростолу).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в травному тракті). Застереження також потрібні для хворих, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити 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»).

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

- Вплив на печінку

Потрібен ретельний медичний нагляд, якщо Вольтарен® призначають пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або більше печінкових ферментів може підвищуватися. Це дуже часто спостерігалося при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов’язані з підвищеннями на межі норми. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалося помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ушкодженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях. Підвищена концентрація ферментів була, як правило, оборотною після припинення застосування препарату. У пацієнтів, яким застосовують диклофенак, перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Застереження необхідні у разі, якщо Вольтарен® застосовують пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокації нападу.

- Вплив на нирки

Через важливість простагландинів для підтримки ниркового кровотоку тривале лікування великими дозами НПЗЗ, включаючи диклофенак, часто (1−10 %) призводить до набряків та артеріальної гіпертензії.

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, повідомлялося про затримку рідини та набряк, особливу увагу слід приділити хворим із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню

терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об’єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках як застережний захід при застосуванні препарату Вольтарен® рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

- Вплив на шкіру

У зв’язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі препарату Вольтарен®, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну емболію шкіри, також відому як синдром Ніколау (особливо після необережного підшкірного введення). Під час застосування Вольтарену® слід дотримуватися відповідного вибору голки та техніки ін’єкцій (див. розділ «Несумісність»).

Очевидно, найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії, в більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Вольтарен® необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рідко без попередньої експозиції диклофенаку можуть також виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

- Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із СЧВ і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

- Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можна лише після ретельної клінічної оцінки.

Лікування НПЗЗ, включаючи диклофенак, особливо у високих дозах і тривалий час, може бути пов’язане з дещо підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних тромботичних явищ (включаючи інфаркт міокарду та інсульт).

Лікування препаратом Вольтарен®, як правило, не рекомендується пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією. При необхідності такого лікування пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет та паління) Вольтарен® слід призначати тільки після ретельної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів.

Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати із збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію, особливо коли лікування триває більше 4

тижнів. З обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

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 НПЗЗ, 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 протягом тривалого часу, може бути пов’язане із незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, за необхідністю застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі тільки в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та палінням).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо ознак та симптомів серйозних артеріальних тромбоемболічних явищ (наприклад біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мови), які можуть спостерігатися без попереджувальних симптомів. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

- Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг аналізу крові.

Як і інші НПЗЗ, диклофенак може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

- Вплив на дихальну систему (астма в анамнезі)

У хворих на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, пацієнтів з 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 у інших, виникають реакції на НПЗЗ, схожі на загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив’янка. У зв’язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується хворих з алергією на інші речовини, що проявляється шкірними реакціями, свербежем або кропив’янкою.

Особлива обережність рекомендується у разі парентерального застосування препарату Вольтарен® пацієнтам із бронхіальною астмою, оскільки симптоми можуть загострюватися.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, або у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

- Фертильність у жінок

Застосування препарату Вольтарен® може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Стосовно жінок, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну препарату Вольтарен®.

Застосування у 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.

<u>Олігогідрамніон / порушення функції нирок у новонароджених / звуження артеріальної протоки</u>

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:

o серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);

o порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідрамніоном;

· піддавати матір і дитину таким ризикам:

o 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.

Період годування груддю

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, Вольтарен® не слід застосовувати під час годування груддю. Якщо лікування вважається необхідним, дитину слід перевести на штучне вигодовування.

Фертильність

Вольтарен® може вплинути на фертильність жінки. Препарат не рекомендують жінкам, які планують завагітніти. Жінки, які мають ускладнення із заплідненням, або ті, хто проходив обстеження внаслідок інфертильності, повинні припинити застосування препарату Вольтарен®.

На підставі відповідних даних досліджень у тварин неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Релевантність цих даних для людини не встановлена.

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

Пацієнти, у яких під час лікування препаратом Вольтарен® спостерігаються порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальною рекомендацією є індивідуальне визначення дози. Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів.

Дорослі

Препарат Вольтарен®, розчин для ін’єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити гастрорезистентними таблетками або супозиторіями Вольтарен®.

Внутрішньом'язова ін'єкція

З метою попередження пошкодження нервових або інших тканин у місці внутрішньом'язової ін'єкції потрібно дотримуватись таких інструкцій. Такі пошкодження можуть призводити до м'язової слабкості, паралічу м'язів, гіпостезії та медикаментозної емболії шкіри (синдром Ніколау).

Доза зазвичай становить 75 мг (одна ампула) на добу, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку. У тяжких випадках (наприклад коліки), добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримують інтервал у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Вольтарен® (наприклад таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

В умовах нападу мігрені клінічний досвід обмежений випадками з початковим застосуванням однієї ампули 75 мг, дозу вводять при можливості одразу ж після застосування супозиторіїв по 75 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза не має перевищувати 150 мг у перший день.

Немає доступних даних щодо застосування препарату Вольтарен® для лікування нападів мігрені більш, ніж один день. Якщо пацієнт потребує подальшої терапії в наступні дні, максимальна добова доза повинна становити до 150 мг (у вигляді розподілених доз, введених у формі супозиторіїв).

Внутрішньовенні інфузії

Безпосередньо перед початком внутрішньовенної інфузії Вольтарен® слід розвести у 100−500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Обидва розчини спершу потрібно буферизувати розчином бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4 % розчину або 1 мл 4,2 %). Використовувати можна тільки прозорі розчини. Якщо в розчині є кристали або осад, його застосовувати не можна.

Вольтарен®, розчин для ін'єкцій, не слід вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Рекомендовані альтернативні режими дозування препарату Вольтарен®, розчину для ін'єкцій:

- для *лікування* помірного і тяжкого післяопераційного болю 75 мг необхідно вводити безперервно від 30 хвилин до 2 годин; у разі необхідності лікування можна повторити через декілька годин, але доза не повинна перевищувати 150 мг на добу;

- для *профілактики* післяопераційного болю через 15 хв – 1 годину після хірургічного втручання потрібно ввести навантажувальну дозу 25−50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/годину аж до максимальної добової дози 150 мг.

<u>Особливі групи пацієнтів</u>

Пацієнти літнього віку (65 років і старше)

Для пацієнтів літнього віку коригування початкової дози, як правило, не потрібне. Однак рекомендується дотримуватися обережності, виходячи зі стану пацієнтів, особливо це стосується ослаблених пацієнтів літнього віку або осіб з низькою масою тіла (див. розділ

«Особливості застосування»).

Педіатрична популяція (молодше 18 років).

Вольтарен® у лікарській формі розчину для ін’єкцій протипоказаний для застосування дітям та підліткам.

Підтверджене серцево-судинне захворювання або серйозні серцево-судинні фактори ризику

Лікування препаратом Вольтарен® загалом не рекомендується пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією. За необхідності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або значними факторами ризику серцево-судинних захворювань слід лікувати препаратом Вольтарен® лише після ретельної оцінки та тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Вольтарен® протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 $м^2$; див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження у пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Вольтарен® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Вольтарен® протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Спеціальні дослідження у пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилися, тому рекомендації щодо коригування дози зробити неможливо. Вольтарен® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Вольтарен® у лікарській формі розчину для ін’єкцій протипоказаний для застосування дітям та підліткам.

Передозування.

Симптоми. Типова клінічна картина наслідків передозування диклофенаку відсутня. Передозування може спричинити такі симптоми, як блювання, гастроінтестинальна кровотеча, діарея, запаморочення, дзвін у вухах або судоми. У разі тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

Лікування.

Лікування гострого отруєння НПЗЗ, включаючи диклофенак, складається головним чином з

підтримувальних заходів та симптоматичного лікування. Підтримувальні заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення НПЗЗ, включаючи диклофенак, внаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивного метаболізму.

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат зазначені за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/100, <1/1000); рідко (≥ 1000, <1/10000); дуже рідко (< 10000), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені небажані ефекти включають такі, що пов'язані із введенням препарату Вольтарен® за умов короткострокового і довготривалого застосування.

Інфекції та інвазії: дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактична та анафілактоїдна реакція (включаючи артеріальну гіпотензію та шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні розлади: дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість та інші психічні розлади.

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

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

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

З боку серця: нечасто* – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, частота невідома – синдром Коуніса;

*Частота відображає дані довготривалого лікування високими дозами (150 мг/добу).

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; дуже рідко – артеріальна гіпотензія, васкуліт.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: рідко – астма (включаючи диспное); дуже рідко – пневмоніт.

З боку травної системи: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль,

метеоризм, зменшення апетиту; рідко – гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечнику (з кровотечею або без, гастроінтестинальним стенозом або перфорацією (іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, розлади з боку стравоходу, мембранні стриктури кишечнику, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: часто – збільшення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, гепатонекроз, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – шкірні висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – бульозне висипання, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура Шенлейна-Геноха, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – затримка рідини, набряк; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, тубулоінтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: часто – реакція у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, затвердіння; рідко – набряк, некроз у місці ін'єкції; дуже рідко – абсцесс у місці ін'єкції.

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

Мета-аналіз даних клінічних досліджень та фармакоепідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркт міокарда чи інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як погіршення зору, затьмарення зору та диплопія, є ефектами класу НПЗЗ 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.

Побічні реакції, отримані в постмаркетинговий період (частота невідома)

Реакції в місці введення: медикаментозна емболія шкіри (синдром Ніколау).

Термін придатності. 2 роки.

Приготовлені розчини для інфузії підлягають негайному використанню.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Як правило, Вольтарен®, розчин для ін’єкцій, не можна змішувати з іншими розчинами для ін’єкцій.

Розчини натрію хлориду 0,9 % або глюкози 5 % для інфузій без бікарбонату натрію як добавки мають ризик перенасичення, що може призвести до утворення кристалів або осаду. Не можна застосовувати інші розчини для інфузії, крім рекомендованих.

Упаковка.

По 3 мл в ампулі; по 5 ампул у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лек Фармасьютикалс д.д./Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словенія/Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia.