

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВОЛЬТАРЕН®
(VOLTAREN®)

Склад:

діюча речовина: диклофенак натрію;

1 таблетка гастрорезистентна містить диклофенаку натрію 25 мг або 50 мг;

допоміжні речовини:

таблетка-ядро по 25 та 50 мг: кремнію діоксид колоїдний безводний; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; крохмаль кукурудзяний; повідон К 30; натрію крохмальгліколят (тип А);

покриття таблеток (субпокриття та кольорове) по 25 мг:

гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; заліза оксид жовтий (Е 172); тальк; титану діоксид (Е 171);

покриття кишковорозчинне: метакрилатний сополімер (тип А), поліетиленгліколь 8000/ макрогол 8000, силіконова протипінна емульсія SE 2 / симетикон, тальк;

покриття таблеток (субпокриття та кольорове) по 50 мг:

гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172); тальк; титану діоксид (Е 171);

покриття кишковорозчинне: метакрилатний сополімер (тип А), поліетиленгліколь 8000/ макрогол 8000, силіконова протипінна емульсія SE 2 / симетикон, тальк.

Лікарська форма. Таблетки гастрорезистентні.

Основні фізико-хімічні властивості:

25 мг: жовті, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями, з одного боку таблетки – тиснення “CG”, з іншого – “BZ”;

50 мг: світло-коричневі, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями, з одного боку таблетки – тиснення “CG”, з іншого – “GT”.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТХ M01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вольтарен® містить диклофенак натрію – речовину нестероїдної структури, що чинить виражену аналгетичну, протизапальну дію.

Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

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

Тільки для таблеток по 25 мг

Досвід застосування диклофенаку під час клінічних досліджень за участю педіатричних пацієнтів з ЮРА/ЮІА 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 диклофенаку в дозі 2– 3 мг/кг маси тіла на добу порівнювалися з такими при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (АСК, 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 групи застосування диклофенаку, у 6 з 12 пацієнтів групи застосування аспіріну та у 4 з 15 пацієнтів 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 порівнянню з ефективністю індометацину (добова доза 2– 3 мг/кг маси тіла, $n=23$).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Хоча абсорбція відбувається повністю, початок дії може бути сповільненим в результаті проходження через шлунок, на що може вплинути прийом їжі, який уповільнює випорожнення шлунка. Середні пікові плазмові концентрації $1,48 \pm 0,65$ мкг/мл ($1,5$ мкг/мл $\equiv 5$ мкмоль/л) досягаються в середньому через 2 години після застосування таблетки у дозі 50 мг.

Біодоступність.

Близько половини застосованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження); площа під кривою концентрації (AUC) після прийому препарату внутрішньо становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні еквівалентної парентеральної дози.

Фармакокінетичні характеристики препарату не змінюються при повторному застосуванні. Накопичення не відбувається за умови дотримання рекомендованого дозування.

Концентрації в плазмі крові у дітей, які отримували еквівалентні дози (мг/кг маси тіла), подібні до концентрацій, що спостерігалися у дорослих (тільки для таблеток у дозі 25 мг).

Розподіл.

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

Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2– 4 години пізніше, ніж у плазмі крові. 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; це явище спостерігається протягом 12 годин.

Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці однієї жінки. 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

гідроксильовання та метоксильовання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроною кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

Виведення.

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми становить 263 ± 56 мл/хв (середнє

значення $\pm$ СВ). Кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить 1– 2 години. Період напіввиведення з плазми 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 незмінену вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

Спеціальні групи пацієнтів.

Літні пацієнти. 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.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, зважаючи 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 із захворюваннями 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 ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити);
- больові синдроми з боку хребта;
- ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин;
- гострі напади подагри;
- посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад, після стоматологічних та ортопедичних втручань;
- гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит;
- як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, 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 до будь-якого іншого компонента препарату.
- Гостра виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих 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 аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію або 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, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижче зазначено взаємодії, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді гастрорезистентних 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 рівнів дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗП, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може 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 рівня артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої

терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

Препарати, що 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 ніякі зміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований ретельний моніторинг 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 (C133C).

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

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак може застосовуватися разом з пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їхній терапевтичний ефект. 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 як застережний захід 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 або після застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗП, включаючи диклофенак, був 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 інгібітору кальциневрину.

Антибактеріальні хінолони. Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП. Це може спостерігатися у пацієнтів як з епілепсією і судомами в анамнезі, так і без них. Таким чином, слід проявляти обережність при вирішенні 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.

Холестипол 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 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 максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

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

Особливості застосування.

- Загальні

Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

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.

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 НПЗП 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 призначенням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі для пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Зважаючи на цей ризик,

слід вводити найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого терміну лікування.

Впливи НПЗП 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 пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищення ризику розвитку гіповолемії.

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Необхідна обережність щодо застосування пацієнтам віком понад 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

У разі виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразки у пацієнтів, які проходять лікування препаратом Вольтарен[®], його застосування слід припинити.

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 симптоми інфекції.

Вольтарен[®], гастрорезистентні таблетки, містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тяжким дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні застосовувати Вольтарен[®], гастрорезистентні таблетки.

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, не зважаючи ЦОГ-2 селективних чи ні, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися в будь-який час у процесі лікування з або без 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, включаючи диклофенак, для пацієнтів 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.

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 застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

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

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Вольтарен[®] призначається 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. Підвищення рівня ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування препарату.

Це дуже часто спостерігалось 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) спостерігалось 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 ураженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях.

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

Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, були рідкісні повідомлення про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю та фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках призводили до смерті.

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

- Вплив на нирки

НПЗП, включаючи диклофенак, знижують рівень простагландинів, які є важливими для підтримки ниркового кровотоку.

Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, часто (1–10 %) були зареєстровані випадки затримки рідини, набряків та гіпертензії, 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®, у дуже рідких випадках були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається в більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Вольтарен® необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

- СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і змішаними захворюваннями сполучної тканини можливий підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

- Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

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.

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 у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування 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, особливо якщо лікування триває більше 4 тижнів.

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.

Вольтарен® необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або у яких підвищений ризик гіповолемії.

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). 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 протягом не більше 4 тижнів.

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних антитромбічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення) у будь-який час протягом лікування. У цьому випадку слід негайно звернутися до лікаря.

- Вплив на гематологічні показники

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

Диклофенак може тимчасово 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 такими, що пов'язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗП, такі як загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків/ анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим щодо таких пацієнтів рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, такими як висипання, свербіж або кропив'янка.

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 пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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 у першому або другому триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Як і щодо застосування інших НПЗП, препарат протипоказаний в останні 3 місяці

вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

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 був збільшений з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору 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.

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

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

Вплив на матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

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

Отже, Вольтарен® протипоказаний під час третього триместру вагітності.

Годування груддю.

Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості виділяється у грудне молоко.

У зв'язку з цим Вольтарен® не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

Якщо лікування є необхідним, годування груддю слід припинити.

Фертильність у 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 із зачаттям або проходять обстеження щодо безпліддя, слід розглянути доцільність відміни препарату Вольтарен®.

На підставі відповідних даних досліджень на тваринах 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.

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 працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, враховуючи мету лікування у кожного окремого пацієнта.

Дорослі

Таблетки бажано приймати перед вживанням їжі, запиваючи рідиною, їх не можна ділити або розжовувати.

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 скутості лікування гастрорезистентними таблетками Вольтарен® можна доповнити призначенням ректальних супозиторіїв Вольтарен® перед сном. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

При первинній дисменореї добову дозу підбирають індивідуально, зазвичай вона становить

50–150 мг. Початкова доза може бути 50–100 мг, але за необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг на добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Рекомендована максимальна добова доза препарату Вольтарен® становить 150 мг.

Діти віком 1–14 років

Вольтарен®, гастрорезистентні таблетки у дозі 50 мг, не застосовують дітям через високий вміст у них активної речовини. Таблетки у дозі 25 мг можна застосовувати дітям у віці від

1 року за призначенням лікаря у добовій дозі 0,5 – 2 мг/кг маси тіла залежно від тяжкості симптомів; цю дозу розподіляють на 2–3 прийоми.

Наприклад, для дитини з масою тіла 30 кг добова доза може становити від 15 до 60 мг. Виходячи з цього діапазону, дитині можна призначити 2 таблетки по 25 мг 2 рази на добу.

При неможливості досягти призначеної дози дітям застосовують інші лікарські форми диклофенаку з відповідним дозуванням.

Дітям віком від 14 до 18 років препарат застосовують у дозі від 75 до 150 мг на добу за 2–3 прийоми.

Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія,

цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Вольтарен® протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <15 мл/хв/1,73 м²).

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати Вольтарен® пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Вольтарен® протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю.

Специфічних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати Вольтарен® пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки.

Діти.

Вольтарен®, гастрорезистентні таблетки у дозі 50 мг, не застосовують дітям через високий вміст у них діючої 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.

Лікування гострого отруєння НПЗП, включаючи диклофенак, полягає в проведенні підтримуючої і симптоматичної терапії. Це стосується лікування таких проявів, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади, пригнічення дихання. Малоімовірно, що такі специфічні лікувальні заходи, як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення НПЗП, включаючи диклофенак, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв'язуються з білками крові і піддаються інтенсивному метаболізму. Після прийому потенційно токсичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після прийому потенційно небезпечних для життя доз – проведено очищення шлунка (наприклад викликання блювання, промивання шлунка).

Побічні реакції.

Категорія частоти небажаних реакцій визначається таким чином: *дуже часто* ($>1/10$); *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 можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування препарату.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію та апластичну анемію, 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: часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, розлади слуху.

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

Загальні порушення: артеріальна гіпертензія.

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; рідко – гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, гематемезис, мелена, геморагічна діарея, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастроінтестинальним стенозом чи перфорацією (іноді летальні, 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 (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу, діафрагмоподібний стеноз кишечника, панкреатит.

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

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 Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадіння волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, свербіж.

З боку нирок та сечовидільної системи: часто – затримка рідини в організмі, набряки; дуже рідко – гостре ушкодження нирок (гостра ниркова недостатність), гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

Загальні порушення: рідко – набряк, дуже рідко – абсцес у місці ін'єкції.

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, є ефектами класу НПЗП і, як правило, оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірний механізм порушень зору – це 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 °C, запобігати дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 25 мг: По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці з картону.

Таблетки по 50 мг: По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А. / Novartis Farma S.p.A.

або

Новартіс Саглік, Гіда ве Тарім Урунлері Сан. Ве Тік. А.С. / Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri San. Ve Tic. A.S.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Провінчіале Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунціата (провінції Неаполь), Італія /

Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy

або

Йенісехір Махаллесі, Іхлара Вадісі Сокак № 2, Пендік, Стамбул, TR 34912, Туреччина / Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Pendik, Istanbul, TR 34912, Turkey.