

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®)

Состав:

действующее вещество: диклофенак натрия;

3 мл раствора содержат 75 мг диклофенака натрия (25 мг / мл);

вспомогательные вещества: маннит, натрия метабисульфит (Е 223), спирт бензиловый, пропиленгликоль, вода для инъекций, натрия гидроксид.

Лекарственная форма.

Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные уксусной кислоты. Диклофенак.
Код АТС М01А В05.

Клинические характеристики

Показания.

Препарат при внутримышечном введении эффективен при острых формах боли, включая: почечную колику, обострение остеоартрита и ревматоидного артрита, острую боль в спине, острые приступы подагры, острые травмы и переломы, и послеоперационную боль.

Препарат при внутривенном введении предназначен для: лечения или профилактики послеоперационной боли в условиях стационара.

Противопоказания.

- Известная гиперчувствительность к действующему веществу, метабисульфиту натрия или к любым другим компонентам препарата.
- Препарат Вольтарен®, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противопоказан пациентам, у которых в ответ на применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других НПВП возникают приступы бронхиальной астмы, ангионевротический отек, крапивница или острый ринит.
- Последний триместр беременности.
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанные с предыдущим применением НПВП.
- Активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующая язвенная болезнь/кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизодов подтвержденной язвы или кровотечения).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²).
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Диагностированная застойная сердечная недостаточность (класс II-IV по NYHA), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям и подросткам.

При внутривенном применении.

- Сопутствующее применение НПВП или антикоагулянта (включая низкие дозы гепарина).
- Наличие в анамнезе геморрагического диатеза, подтвержденного или подозреваемого цереброваскулярного кровотечения.
- Операции, связанные с высоким риском кровотечения.
- Астма в анамнезе.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >160 мкмоль/л).
- Гиповолемиа или обезвоживание по какой-либо причине.

Способ применения и дозы.

Для минимизации побочных явлений необходим контроль над симптомами заболевания, поэтому рекомендуется применение минимальной эффективной дозы на протяжении как можно более короткого периода времени.

Препарат Вольтарен[®], раствор для инъекций, не применяют более, чем 2 дня. При необходимости, лечение можно продолжить таблетками или суппозиториями препарата Вольтарен[®].

Каждая ампула предназначена только для одноразового применения. Раствор должен быть использован сразу же после открытия ампулы. Любое неиспользованное содержимое должно быть утилизировано.

Внутримышечная инъекция.

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте инъекции необходимо выполнять следующие правила.

Доза обычно составляет одну ампулу 75 мг в сутки путем глубокой инъекции в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы. В тяжелых случаях (например, колики) суточную дозу можно увеличить до двух инъекций по 75 мг, между которыми соблюдают интервал в несколько часов (по одной инъекции в каждую ягодицу). В качестве альтернативы одну ампулу 75 мг можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Вольтарен[®] (например, таблетками, суппозиториями) до общей максимальной суточной дозы 150 мг.

Почечная колика: по одной ампуле по 75 мг внутримышечно. При необходимости, через 30 минут можно ввести содержимое еще одной ампулы. Рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Вольтарен[®] – 150 мг.

Внутривенные инфузии.

Препарат Вольтарен[®], раствор для инъекций, не следует вводить в виде болюсной инъекции.

Непосредственно перед началом инфузии препарат Вольтарен[®] следует развести в 100-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, буферизованных раствором бикарбоната натрия для инъекций (0,5 мл 8,4 % раствора или 1 мл 4,2%). Использовать можно только прозрачные растворы. Если в растворе определяются кристаллы или осадок, для инфузии его применять нельзя.

Рекомендуются два альтернативных режима дозирования препарата Вольтарен[®], раствора для инъекций. Для *лечения* умеренной и тяжелой послеоперационной боли 75 мг необходимо вводить непрерывно от 30 минут до 2 часов. При необходимости, инъекции можно повторить через 4-6 часов, но доза не должна превышать 150 мг за период в 24 часа.

Для *профилактики* послеоперационной боли после хирургического вмешательства следует ввести нагрузочную дозу 25-50 мг путем инфузии продолжительностью 15 мин – 1 час, после этого необходимо применить непрерывную инфузию в дозе около 5 мг/час до максимальной суточной дозы 150 мг.

Особые группы пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек Вольтарен® противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²).

В виду отсутствия специализированных исследований среди пациентов с нарушением функции почек, рекомендации по специальной корректировке дозы представить невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Вольтарен® у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени.

Пациенты с нарушениями функции печени

Препарат Вольтарен® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Ввиду отсутствия специализированных исследований у пациентов с нарушением функции печени, рекомендации по специальной корректировке дозы представить невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Вольтарен® у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени.

Пациенты пожилого возраста (65 лет или старше)

Хотя фармакокинетика препарата Вольтарен® у пациентов пожилого возраста не нарушается в какой-либо клинически значимой степени, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) следует применять с особой осторожностью таким пациентам, которые, как правило, более склонны к развитию нежелательных реакций. Для пожилых пациентов коррекция начальной дозы обычно не требуется. Вместе с тем, следует с осторожностью применять препарат у ослабленных пожилых лиц и лиц с низкой массой тела. В частности, ослабленным пожилым пациентам, а также лицам с низкой массой тела рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы (см. также “Особенности применения”), и в течение терапии с применением НПВП наблюдать за пациентами на случай возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Побочные реакции.

Побочные реакции представлены по категориям частоты в порядке ее убывания с использованием следующих условных обозначений: очень часто (>1/10); часто ($\geq 1/100$ до <1/10); нечасто ($\geq 1/1000$ до <1/100); редко ($\geq 1/10000$ до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна: невозможно оценить по имеющимся данным.

Приведенные ниже нежелательные эффекты включают в себя зарегистрированные при краткосрочном и долгосрочном применении препарата.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая артериальную гипотензию и анафилактический шок; очень редко – ангионевротический отек (включая отек лица).

Психические расстройства: очень редко – дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психотические расстройства.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; редко – сонливость, усталость; очень редко – парестезия, нарушение памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройства вкуса, нарушение мозгового кровообращения; частота неизвестна – спутанность сознания, галлюцинации, нарушения чувствительности, недомогание.

Со стороны органа зрения: очень редко – нарушение зрения, нечеткость зрения, диплопия; частота неизвестна – неврит зрительного нерва.

Со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго; очень редко – шум в ушах, расстройства слуха.

Со стороны сердца: очень редко – учащенное сердцебиение, боль в грудной клетке, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Сосудистые расстройства: очень редко – артериальная гипертензия, гипотензия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – астма (включая одышку); очень редко – пневмониты.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, абдоминальная боль, метеоризм, анорексия; редко – гастриты, гастроинтестинальное кровотечение, рвота с кровью, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с/без кровотечения, гастроинтестинальный стеноз, перфорации, которые могут привести к развитию перитонита, иногда летальные, особенно у пациентов пожилого возраста); очень редко – колиты (в том числе геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит (включая язвенный стоматит), глоссит, расстройства со стороны пищевода, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышенный уровень трансаминаз; редко – гепатит, желтуха, нарушения функции печени; очень редко – молниеносный гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь; редко – крапивница; очень редко – буллезный дерматит, экзема, эритема, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, выпадение волос, реакции фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура, зуд.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: очень редко – острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто – реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, затвердение в месте инъекции; редко – отек.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – импотенция.

Выборочное описание побочных явлений

Артериотромботические явления

Клинические исследования и эпидемиологические данные указывают на повышение риска артериотромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), ассоциируемых с применением диклофенака, особенно при применении высоких доз (150 мг в день) и во время длительной терапии.

Визуальные (зрительные) эффекты

Нарушение зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерный нежелательный эффект для класса НПВП, который, как правило, после прекращения приема является обратимым. Возможным механизмом возникновения зрительных нарушений является ингибирование синтеза простагландинов и других связанных соединений, которые нарушая регуляцию кровотока сетчатки, способствуют нарушениям зрения. В случае возникновения данных нарушений при лечении диклофенаком следует провести офтальмологическое обследование для исключения других возможных причин возникновения визуальных эффектов.

Передозировка.

Симптомы. Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенака отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы, как головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, гастроинтестинальное кровотечение, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, шум в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение. При необходимости следует прибегнуть к симптоматическому лечению. В течение одного часа после перорального приема потенциально токсического количества препарата следует применить активированный уголь. В качестве альтернативы, взрослым

в течение одного часа после проглатывания потенциально токсического количества можно сделать промывание желудка. При частых или продолжительных судорогах внутривенно вводят диазепам. В зависимости от клинического состояния пациента могут быть показаны другие меры.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Ингибирование синтеза простагландинов может неблагоприятно сказаться на беременности и/или развитии эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или сердечных мальформаций и гастрошизиса после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков развития увеличивался с менее чем 1%, приблизительно, до 1,5%.

Считается, что риск возрастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. У животных применение ингибитора синтеза простагландинов приводило к увеличению числа пре- и постимплантационных потерь и летальности эмбрионов/плодов.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, отмечалась повышенная частота различных мальформаций, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если препарат Вольтарен® применяют женщинам, стремящимся забеременеть, или в первом триместре беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения как можно короче.

В течение третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут оказывать следующие воздействия на плод:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией)
- нарушения внутриутробного развития почек с последующим развитием нарушения функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнионом.

Касательно матери в конце беременности и новорожденного:

- возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникать даже при очень низких дозах
- угнетение сокращений матки, что приводит к задержке или увеличению продолжительности родов.

Период кормления грудью.

Как и другие НПВП, диклофенак попадает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, чтобы избежать нежелательного влияния на грудного ребенка, препарат Вольтарен® не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность.

Как и другие НПВП, препарат Вольтарен® может повлиять на фертильность женщины. Препарат не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием, или тех, которые проходили обследование вследствие бесплодия, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата Вольтарен®.

Дети.

Вследствие значительного влияния препарат Вольтарен® в данной лекарственной форме раствора для инъекций не назначают детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пациентам, у которых возникают зрительные нарушения, головокружение, вертиго, сонливость, нарушения со стороны центральной нервной системы, спутанность сознания

или усталость во время применения НПВП, следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.

Особенности применения.

Общие

Для минимизации побочных явлений необходим контроль над симптомами заболевания, поэтому рекомендуется применение наименьшей эффективной дозы в течение кратчайшего срока. Следует избегать применения препарата Вольтарен® с системными НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ввиду отсутствия какой-либо синергической пользы и возможности развития дополнительных побочных эффектов.

Применение у пациентов пожилого возраста (65 лет или старше)

С осторожностью и по медицинской необходимости следует применять препарат пациентам пожилого возраста, особенно ослабленным пациентам пожилого возраста и пациентам с недостаточной массой тела.

Как и при применении других нестероидных противовоспалительных препаратов, включая диклофенак, даже без предварительной экспозиции к препарату могут возникнуть аллергические реакции, в том числе анафилактические/анафилактоидные реакции (см. раздел “Побочные реакции”).

Как и другие НПВП, диклофенак, благодаря своим фармакодинамическим свойствам, может маскировать признаки и симптомы инфекции.

Натрия метабисульфит в растворе для инъекций также может привести к отдельным тяжелым реакциям гиперчувствительности и бронхоспазму.

Астма в анамнезе.

У больных с бронхиальной астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), с хроническими обструктивной болезнью легкого или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с ринитоподобными аллергическими симптомами) чаще, чем у других возникают реакции на НПВП, такие как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков/анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница. В связи с этим таким больным рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается больных аллергией на другие вещества, например, с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия и другие НПВП могут спровоцировать бронхоспазм у пациентов, страдающих от бронхиальной астмы, или у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе.

Влияние на желудочно-кишечный тракт.

При применении всех НПВП желудочно-кишечное кровотечение (рвота кровью, мелена), язвы или перфорации могут быть летальными и могут возникать в любой период времени в течение лечения, с или без предупредительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных явлений в анамнезе. У больных пожилого возраста эти явления имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвы у больных, получающих препарат Вольтарен®, данное лекарственное средство необходимо отменить.

Как и при применении других НПВП, при назначении препарата Вольтарен® пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с наличием язвы желудка или кишечника, кровотечения или перфорации в анамнезе, обязательно медицинское наблюдение и особая осторожность. Риск возникновения кровотечения в желудочно-кишечном тракте увеличивается с повышением дозы препарата у больных с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде

кровотечения или перфорации. У пациентов пожилого возраста повышена частота нежелательных реакций на НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск токсического воздействия на ПС у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации и у людей пожилого возраста, лечение начинают и поддерживают минимальными эффективными дозами.

Для таких пациентов, а также больных, нуждающихся в сопутствующем применении лекарственных средств, содержащих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК/аспирин) или других лекарственных средств, которые предположительно повышают риск нежелательного воздействия на ПС, следует рассмотреть вопрос о применении комбинированной терапии с защитными средствами (например, ингибиторов протонного помпы или мизопростола).

Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ПС). Предостережения также нужны для больных, получающих сопутствующие лекарства, которые могут повысить риск развития язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), или антитромботические средства, такие как ацетилсалициловая кислота.

Препарат Вольтарен[®] необходимо с осторожностью назначать больным, у которых имеются воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона или неспецифические язвенные колиты, и устанавливать тщательный медицинский контроль и соответствующие предупредительные меры, в связи с тем, что их состояние может обостряться.

Влияние на печень.

Тщательный медицинский контроль необходим в случае, когда препарат Вольтарен[®] назначают пациентам с нарушением функции печени, поскольку состояние таких больных может ухудшиться.

Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, уровень одного и более печеночных ферментов может повышаться. Во время долгосрочного лечения препаратом Вольтарен[®] назначается регулярный контроль за функцией печени в качестве меры предосторожности. Если нарушения функции печени сохраняются или ухудшаются, а также если наблюдаются клинические признаки или симптомы, связанные с прогрессированием заболевания печени, или другие проявления (например, эозинофилия, сыпь), применение препарата Вольтарен[®] следует прекратить. Течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предосторожности необходимы в случае, когда препарат Вольтарен[®] применяется у пациентов с печеночной порфирией из-за вероятности спровоцировать приступ.

Влияние на почки.

Поскольку при лечении НПВП, включая диклофенак, сообщалось о задержке жидкости и отеке, особое внимание следует уделить больным с нарушением функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, больным пожилого возраста, больным, получающим диуретики или препаратами, которые существенно влияют на функцию почек, и пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости по любой причине, например, до или после серьезного хирургического вмешательства. В таких случаях в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг почечной функции. Прекращение терапии НПВП обычно приводит к восстановлению функции почек до исходного уровня.

Кожные реакции.

Очень редко в связи с применением НПВП, включая препарат Вольтарен[®], наблюдались серьезные реакции со стороны кожи; некоторые из них были летальными, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный

некролиз. Высокий риск возникновения данных реакций у пациентов существует в начале курса лечения, и в большинстве случаев появление этих реакций происходит в пределах первого месяца лечения. Применение препарата Вольтарен® следует прекратить при первом появлении высыпаний на коже, поражений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Влияние на гематологические показатели.

При длительном применении препарата, как и других НПВП, рекомендуется мониторинг анализа крови. Как и другие НПВП, препарат Вольтарен® может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за больными с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых нарушений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует применять диклофенак только после тщательной оценки. Поскольку риск развития сердечно-сосудистых нарушений при приеме диклофенака может возрастать при увеличении дозы и продолжительности лечения, препарат следует применять в течение как можно более короткого срока и в наименьшей эффективной дозе. Необходимо периодически пересматривать потребность пациента в применении препарата для устранения симптомов и оценивать ответ на терапию.

Пациентам с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и/или застойной сердечной недостаточности легкой или средней степени необходим соответствующий мониторинг и рекомендации, поскольку в связи с применением НПВП, включая диклофенак, зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные стабильно показывают, что применение диклофенака, особенно в больших дозах (150 мг/сутки) и в течение длительного времени, связано с повышенным риском артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта).

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями следует применять диклофенак только после тщательной оценки.

Системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани.

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и смешанными заболеваниями соединительной ткани возможен повышенный риск асептического менингита (см. раздел “Побочные реакции”).

Фертильность у женщин.

Применение препарата Вольтарен® может приводить к нарушениям фертильности у женщин и не рекомендуется женщинам, стремящимся забеременеть. В отношении женщин, испытывающих трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Вольтарен® (см. раздел “Применение в период беременности или кормления грудью”).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ниже приведены взаимодействия, наблюдавшиеся с применением препарата Вольтарен®, раствора для инъекций, и / или других лекарственных форм диклофенака.

Ингибиторы CYP2C9: рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с ингибиторами CYP2C9 (такими, как вориконазол), которые могут привести к значительному увеличению пика концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака за счет ингибирования метаболизма диклофенака.

Литий: при одновременном применении диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке.

Дигоксин: при одновременном применении диклофенак может повысить концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня дигоксина в сыворотке крови.

Диуретики и антигипертензивные средства: как и для других НПВП, одновременное применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного влияния из-за угнетения синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Таким образом, подобную комбинацию назначают с осторожностью, а пациентам, особенно лицам пожилого возраста, необходимо периодически контролировать артериальное давление. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг почечной функции после начала сопутствующей терапии и на регулярной основе впоследствии, особенно в отношении диуретиков и ингибиторов АПФ, вследствие увеличения риска нефротоксичности.

Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигназы-2, и кортикостероиды: одновременное назначение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения или образования язвы. Следует избегать одновременного применения двух или более НПВП (см. раздел “Особенности применения”).

Антикоагулянты и антитромботические средства: рекомендуется применять данную комбинацию с осторожностью, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому для уверенности, что изменения в дозировке антикоагулянтов не нужны, рекомендован тщательный мониторинг таких пациентов. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак в высоких дозах может обратимо угнетать агрегацию тромбоцитов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС s): одновременное назначение системных НПВП и СИОЗС может повысить риск кровотечения в желудочно-кишечном тракте.

Антидиабетические препараты: клинические исследования показали, что диклофенак может применяться вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи как с гипогликемическим, так и с гипергликемическим воздействием, требующие изменения дозировки антидиабетических средств при лечении диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровней глюкозы в крови, что является мерой предосторожности при сопутствующей терапии. Имеются отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном приеме диклофенака и метформина, особенно у пациентов с уже существующими почечными нарушениями.

Метотрексат: диклофенак может угнетать клиренс метотрексата в почечных канальцах, тем самым повышая уровень метотрексата. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до применения метотрексата, поскольку концентрации метотрексата в крови могут повышаться, и может увеличиваться его токсичность. Зарегистрированы случаи серьезной токсичности, когда метотрексат и НПВП, включая диклофенак, применяли друг за другом в течение 24 часов. Это взаимодействие опосредовано кумуляцией метотрексата в результате нарушения почечной экскреции в присутствии НПВП.

Циклоспорин: диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина через влияние на простагландины почек. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем у больных, которые циклоспорин не получают.

Такролимус: при сопутствующем применении НПВП и такролимуса может возрастать риск нефротоксичности. Это может быть опосредовано угнетающим действием НПВП и ингибитора кальциневрина на почечные простагландины.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию: сопутствующее лечение с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может увеличить сывороточные уровни калия. В связи с этим следует часто контролировать уровни калия в сыворотке крови.

Антибактериальные средства – производные хинолона: существуют отдельные данные о судорогах, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВП. Подобное явление может возникать у пациентов как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе эпилепсии или судорог. Поэтому необходимо проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении хинолонов пациентам, которые уже получают НПВП.

Фенитоин: при использовании фенитоина совместно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентраций фенитоина в плазме крови по причине ожидаемого увеличения экспозиции к фенитоину.

Индукторы CYP2C9: рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например, рифампицин), которые могут привести к значительному снижению концентраций в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Колестипол и холестирамин: эти препараты могут вызывать задержку или снижение всасывания диклофенака. Поэтому рекомендуется применять диклофенак, по крайней мере, за 1 час до или через 4-6 часов после применения колестипола/холестирамина.

Сердечные гликозиды: сопутствующее применение сердечных гликозидов и НПВП может привести к ухудшению сердечной недостаточности, снижению скорости клубочковой фильтрации и повышению уровней гликозидов в плазме крови.

Мифепристон: не следует применять НПВП в течение 8-12 дней после применения мифепристона, так как НПВП могут снижать его эффект.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Препарат Вольтарен® содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противовоспалительными/обезболивающими свойствами.

Это ингибитор простагландинсинтетазы (циклооксигеназы). Диклофенак натрия *in vitro* не угнетает биосинтез протеогликанов в хряще в концентрациях, эквивалентных концентрациям, достигаемым у человека. При сопутствующем применении с опиоидами для лечения послеоперационной боли препарат Вольтарен® часто уменьшает потребность в опиоидах.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

После введения 75 мг диклофенака путем внутримышечной инъекции абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, составляющие примерно 2,5 микрограмм / мл (8 мкмоль / л), достигаются примерно через 20 мин. Объем абсорбции может линейно зависеть от величины дозы.

В случае, когда 75 мг диклофенака вводят путем внутривенной инфузии в течение 2 часов, средние максимальные концентрации в плазме составляют примерно 1,9 микрограмм / мл (5,9 мкмоль / л). Более короткое время инфузии ведет к более высоким максимальным концентрациям в плазме, в то время как более длительные

инфузии приводят к концентрациям, пропорциональным показателю инфузии после 3-4 часов. Это контрастирует с быстрым снижением концентраций препарата в плазме крови после достижения пиковых значений при пероральном, ректальном или внутримышечном введении.

Биодоступность.

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после перорального или ректального введения, поскольку при таком пути введения не происходит пресистемного метаболизма.

Распределение.

99,7% диклофенака связывается с белками сыворотки крови, главным образом, с альбумином (99,4%). Диклофенак попадает в синовиальную жидкость, где максимальные концентрации устанавливаются через 2-4 часа после достижения пикового значения в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составлял от 3 до 6 часов. Через два часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрации диклофенака в синовиальной жидкости превышают этот показатель в плазме крови и остаются выше в течение до 12 часов.

Низкая концентрация диклофенака (100 нг/мл) была обнаружена в грудном молоке у одной кормящей матери. Общая концентрация вещества, попадающая в организм младенца, потребляющего грудное молоко, эквивалентна дозе 0,03 мг/кг/день.

Биотрансформация.

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронизации цельной молекулы, но, главным образом, путем однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращается в конъюгат глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов биологически активны, однако их действие выражено значительно меньше, чем у диклофенака.

Выведение.

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет 263 ± 56 мл / мин (среднее значение \pm стандартное отклонение). Терминальный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Четверо из метаболитов, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы – 1-3 часа. Примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронидного конъюгата цельной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуронидные конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

Специальные группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста.

Никакой разницы по возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось. Однако у пяти пациентов пожилого возраста 15-минутная внутривенная инфузия привела к более высокой на 50% концентрации в плазме, чем это наблюдалось у молодых здоровых лиц.

Нарушение функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления неизмененного активного вещества на основании кинетики разовых доз. При клиренсе креатинина менее 10 мл / мин уровни гидроксиметаболитов в плазме крови при достижении стационарного состояния примерно в 4 раза выше, чем у нормальных лиц.

Таким образом, метаболиты окончательно выводятся через желчь.

Нарушение функции печени.

У пациентов с хроническим гепатитом или недекомпенсированным циррозом кинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболеваний печени.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства.

Прозрачный бесцветный раствор.

Несовместимость.

Препарат Вольтарен[®], раствор для инъекций, нельзя смешивать с другими растворами для инъекций.

Срок годности.

2 года.

Приготовленный раствор для инфузии подлежит немедленному использованию.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 3 мл раствора в ампуле; по 5 ампул в упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Новартис Фарма Штейн АГ

Местонахождение.

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария.