

## **ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата**

### **ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®)**

#### **Состав:**

*действующее вещество:* диклофенак натрия 25 мг или 50 мг;

*вспомогательные вещества:*

*таблетка-ядро по 25 и 50 мг:*

кремния диоксид коллоидный безводный, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, натрия крахмала гликолят (тип А), повидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

*состав оболочки таблеток-ядер по 25 мг:*

гипромеллоза, железа оксид желтый (E172), тальк очищенный, титана диоксид (E171), сополимер метакриловая кислота, макрогол (полиэтиленгликоль 8000), симетикон, масло касторовое полиоксиэтилированное, гидрогенизированное.

*состав оболочки таблеток-ядер по 50 мг:*

гипромеллоза, железа оксид желтый (E172), тальк очищенный, титана диоксид (E171), сополимер метакриловая кислота, макрогол (полиэтиленгликоль 8000), симетикон, железа оксид красный (E172), масло касторовое полиоксиэтилированное, гидрогенизированное.

**Лекарственная форма.** Таблетки гастрорезистентные.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противовоспалительные и противоревматические препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты. Производные уксусной кислоты. Диклофенак. Код АТС M01A B05.

#### **Клинические характеристики.**

##### ***Показания.***

*Взрослые и пациенты пожилого возраста*

Облегчение боли и воспаления всех степеней тяжести при широком спектре состояний, включая:

- состояния при артритах: ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, острая подагра;
- острые скелетно-мышечные нарушения, такие как периартрит (например, плечелопаточный периартрит), тендинит, теносиновиит, бурсит;
- другие болезненные состояния вследствие травмы, включая переломы, боль в нижней части спины, растяжение связок, растяжение сухожилий, вывихи, незначительные ортопедические, стоматологические и другие виды хирургических вмешательств.

*Дети (в возрасте 1-12 лет):* ювенильный хронический артрит (только для таблеток 25 мг).

##### ***Противопоказания.***

- Гиперчувствительность к действующему веществу (диклофенаку) либо к другим компонентам препарата.
- Язвенная болезнь желудка или кишечника в стадии обострения; гастроинтестинальное кровотечение или перфорация.
- Гастроинтестинальное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанные с предыдущим применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

- Активная форма язвенной болезни/кровотечения или рецидивирующая язвенная болезнь/кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизодов подтвержденной язвы или кровотечения).
- Последний триместр беременности.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Препарат Вольтарен<sup>®</sup>, 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, крапивница или острый ринит.
- Диагностированная застойная сердечная недостаточность (класс II-IV по NYHA), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.

### **Способ применения и дозы.**

#### *Взрослые*

Побочные действия могут быть минимизированы посредством применения минимальной эффективной дозы в течение минимального периода, требуемого для контроля над симптомами. Таблетки препарата Вольтарен<sup>®</sup> следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, желательно до еды.

Для взрослых рекомендуемая суточная доза составляет 75-150 мг. Суточную дозу для взрослых следует разделить на 2-3 приема. Рекомендованная максимальная суточная доза препарата Вольтарен<sup>®</sup> составляет 150 мг.

#### *Особые группы пациентов.*

##### *Дети (в возрасте до 18 лет) (только для таблеток 25 мг)*

Детям в возрасте 1-12 лет назначают препарат в дозе 1-3 мг/кг в сутки, разделенной на несколько приемов.

##### *Пациенты пожилого возраста (65 лет или старше)*

Хотя фармакокинетика препарата Вольтарен<sup>®</sup> 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 и по медицинской необходимости 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.

##### *Пациенты с нарушениями функции почек.*

Препарат Вольтарен<sup>®</sup> противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В виду отсутствия специальных исследований среди пациентов с почечной недостаточностью, рекомендации по корректировке дозы представить невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Вольтарен<sup>®</sup> пациентам с нарушениями функции почек.

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Препарат Вольтарен<sup>®</sup> противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

В виду отсутствия специальных исследований среди пациентов с печеночной недостаточностью, рекомендации по корректировке дозы представить невозможно.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Вольтарен® у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени.

### ***Побочные реакции.***

Побочные действия в каждом классе приведены с учетом частоты возникновения, где наиболее частые побочные действия представлены первыми, в соответствии со следующей классификацией: 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 (не может быть установлена на основании существующих данных).

Перечисленные ниже побочные эффекты сообщались при кратковременном и длительном применении.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* редко – реакции гиперчувствительности, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая артериальную гипотензию и 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, тревога, тремор, асептический менингит, дисгевзия, нарушение мозгового кровообращения.

*Со стороны органов зрения:* очень редко – нарушение зрения, затуманенное зрение, диплопия; частота неизвестна – неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* часто – вертиго; очень редко – шум в ушах, нарушение слуха.

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

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

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия; редко – гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с или без кровотечения, гастроинтестинального стеноза или перфорации, которые могут привести к развитию перитонита); очень редко – колит (в том числе геморрагический, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезни Крона), запор, стоматит, глоссит, расстройства со стороны пищевода, диафрагмоподобные заболевания кишечника, панкреатит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто – повышение уровня 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, алопеция, реакции фоточувствительности, пурпура, пурпура Геноха-Шенлейна, зуд.

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

*Общие расстройства:* 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, в частности при длительном приеме и применении высоких доз (150 мг в день).

### *Визуальные (зрительные) эффекты*

Нарушение зрения, нечеткость или двоение в глазах – характерные нежелательные эффекты для класса НПВП, которые, как правило, после прекращения приема являются обратимыми. Возможным механизмом возникновения является ингибирование синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушая регуляцию кровотока сетчатки, способствуют визуальным нарушениям. В случае возникновения данных нарушений при применении диклофенака следует провести офтальмологическое обследование для исключения других возможных причин возникновения визуальных эффектов.

### ***Передозировка.***

Типичной клинической картины, характерной для передозировки диклофенаком, не существует. Передозировка может сопровождаться такими симптомами, как головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечные кровотечения, диарея, головокружение, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, звон в ушах или судороги. В случае выраженного отравления возможно развитие острой почечной недостаточности и нарушение функции печени.

*Лечение.* Лечение острого отравления НПВП состоит в применении поддерживающей и симптоматической терапии. Поддерживающее и симптоматическое лечение показано при таких осложнениях, как артериальная гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания. Применение форсированного диуреза, диализа или гемоперфузии малоэффективны для выведения НПВП, поскольку активные вещества этих препаратов в значительной мере связываются с белками плазмы и поддаются интенсивному метаболизму.

Возможен прием активированного угля при потенциально токсической передозировке и проведение желудочной деконтаминации (рвота, промывание желудка) при потенциально угрожающей жизни передозировке.

### ***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.

Таким образом, препарат Вольтарен® противопоказан в третьем триместре беременности.

#### *Кормление грудью*

Как и другие НПВП, диклофенак в небольших количествах выделяется в грудное молоко. Таким образом, препарат Вольтарен® не следует применять в период кормления грудью, чтобы предупредить нежелательные реакции у ребенка.

#### *Фертильность*

Как и другие НПВП, препарат Вольтарен® может отрицательно влиять на женскую фертильность, поэтому не рекомендуется назначать препарат женщинам, планирующим беременность. Женщинам, имеющим проблемы с зачатием или, которые проходят исследование на бесплодие, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата Вольтарен®.

#### ***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*

Нежелательные эффекты можно минимизировать путем применения наименьшей эффективной дозы в течение кратчайшего срока, необходимого для контроля симптомов. Следует избегать одновременного применения препарата Вольтарен® с системными НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в виду отсутствия какой-либо синергической пользы и возможности развития дополнительных побочных эффектов.

С осторожностью и по медицинской необходимости следует применять препарат пациентам пожилого возраста, особенно рекомендуется применять самую низкую эффективную дозу 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”).

Препарат Вольтарен®, как и другие НПВП, благодаря своим фармакодинамическим свойствам может маскировать проявления и симптомы инфекционных заболеваний.

Препарат Вольтарен®, таблетки гастрорезистентные, содержит лактозу, и поэтому не рекомендуется пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

##### *Воздействие на желудочно-кишечный тракт*

При применении всех НПВП, включая диклофенак, зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений (рвота с кровью, мелена), образование язвы или перфорации, которые могут быть летальными и отмечаться в любой период лечения на фоне наличия

или отсутствия предупредительных симптомов, либо у пациентов с серьезными желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе. В общем, такие явления наиболее опасны для пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, принимающих препарат Вольтарен<sup>®</sup>, наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения или образование язвы, применение препарата необходимо прекратить.

Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, для пациентов с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны ЖКТ, данными о наличии в анамнезе язвы, кровотечения или перфорации в ЖКТ, обязательным является медицинское наблюдение и особая осторожность. Риск возникновения кровотечения, язвы или перфорации в ЖКТ увеличивается с повышением дозы НПВП, включая диклофенак, и пациентов с наличием язвы в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией. У пациентов пожилого возраста повышена частота нежелательных реакций на НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск такого токсического воздействия на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать и поддерживать минимальными эффективными дозами.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК)/аспирина или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций на желудочно-кишечный тракт, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии с применением защитных препаратов (например, ингибиторы протонной помпы или мизопростол).

Пациенты с желудочно-кишечными расстройствами в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в ЖКТ). Предосторожность также требуется для больных, получающих одновременно лекарственные средства, которые могут повысить риск возникновения язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, антитромбоцитарные средства, такие как ацетилсалициловая кислота, или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Во время терапии препаратом необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение и соблюдать осторожность у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, поскольку их состояние может обостриться.

#### *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 минимальной 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 легкой или умеренной застойной сердечной недостаточности 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.

#### *Влияние на гематологические показатели*

При назначении данного препарата на длительный период рекомендуется, как и для других НПВП, регулярно проверять гемограмму. Диклофенак, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов, поэтому необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

#### *Кожные реакции*

При применении НПВП, включая препарат Вольтарен<sup>®</sup>, очень редко сообщалось о тяжелых, в некоторых случаях летальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Высокий риск возникновения этих реакций выявляли в начале курса терапии, в большинстве случаев в первый месяц лечения. Препарат Вольтарен<sup>®</sup> следует отменить при первых проявлениях кожных высыпаний, поражения слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности.

#### *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”).

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

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

#### *Воздействие на органы дыхания (предшествующая астма)*

У пациентов с астмой, сезонным аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (например, назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными ринитам, симптомами), при приеме НПВП чаще, чем у других пациентов возникают такие побочные эффекты, как обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков или анальгетическая астма), отек Квинке или крапивница. Таким образом, при лечении таких пациентов следует соблюдать особую осторожность (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также относится к пациентам с 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 печень*

В случае назначения препарата Вольтарен<sup>®</sup> пациентам с нарушением функции печени, необходимо обеспечить постоянное медицинское наблюдение за их состоянием в виду возможности его ухудшения. Во время применения препарата Вольтарен<sup>®</sup>, как и других НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. При длительной терапии препаратом Вольтарен<sup>®</sup>, как предупредительная мера показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на прогрессирование заболевания печени, а также в том случае, когда возникают другие побочные явления (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), препарат Вольтарен<sup>®</sup> следует отменить. Необходимо иметь в виду, что течение гепатита при приеме препарата может проходить без продромальных явлений. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вольтарен<sup>®</sup> пациентам с печеночной порфирией, поскольку он может спровоцировать приступ.

### *Влияние на почки*

Поскольку при лечении НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеки, особая осторожность необходима при лечении пациентов с нарушениями функции сердца или почек, пациентов с гипертензией в анамнезе, пациентов пожилого возраста, пациентов, применяющих диуретики или препараты, которые существенно влияют на функцию почек, а также пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости по любой причине, например, в период до и после серьезных хирургических вмешательств. В этих случаях во время применения препарата Вольтарен® рекомендуется в качестве предупредительной меры проводить регулярный контроль функции почек. Прекращение приема препарата обычно приводит к восстановлению функции почек до исходного уровня.

### *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 при применении препарата Вольтарен®, таблетки гастрорезистентные, и/или других лекарственных форм диклофенака.

#### *Ингибиторы СУР2С9.*

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с ингибиторами СУР2С9 (такими, как вориконазол), которые могут привести к значительному увеличению максимальных концентраций в плазме крови и экспозиции к диклофенаку.

#### *Литий. Дигоксин.*

Препарат Вольтарен® может повышать концентрации лития и дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровней лития и дигоксина в сыворотке крови.

#### *Диуретические и антигипертензивные средства.*

Препарат Вольтарен®, как и другие НПВП, при одновременном приеме с диуретиками или антигипертензивными препаратами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента) может снижать их антигипертензивный эффект из-за угнетения синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Поэтому комбинацию таких препаратов следует назначать с осторожностью, а пациентам, особенно пожилого возраста, периодически контролировать артериальное давление. Пациентам следует употреблять достаточное количество воды, а после начала сопутствующей терапии периодически контролировать функцию почек, в частности, при использовании диуретиков и ингибиторов АПФ из-за повышенного риска нефротоксичности.

#### *Циклоспорин и такролимус.*

Диклофенак, как и другие НПВП, может повысить нефротоксичность циклоспорина и такролимуса из-за влияния на простагландины почек. Вследствие этого необходимо предусмотреть прием меньших доз диклофенака у пациентов, получающих циклоспорин или такролимус.

#### *Другие НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и кортикостероиды.*

Одновременное применение 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 противотромбоцитарные препараты.*

Рекомендуется применять данную комбинацию с осторожностью, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения. Несмотря на то, что в клинических исследованиях не было установлено влияния препарата Вольтарен® на действие антикоагулянтов, имеются сообщения о повышении риска кровотечения у пациентов, принимавших одновременно диклофенак и данные препараты. Поэтому для уверенности, что изменения в дозировке антикоагулянтов не нужны, в случае такого сочетания лекарственных средств рекомендуется тщательное наблюдение за больными. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак в высоких дозах может обратимо угнетать агрегацию тромбоцитов.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).*

Одновременное применение СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения.

*Противодиабетические препараты.*

В клинических исследованиях установлено, что возможно одновременное применение препарата Вольтарен® и пероральных противодиабетических препаратов, при этом эффективность последних не изменяется. Однако известны отдельные сообщения о развитии в таких случаях, как гипогликемии, так и гипергликемии, что обуславливало необходимость изменения дозы сахароснижающих препаратов во время применения диклофенака. По этой причине рекомендовано контролировать уровень глюкозы 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.

*Фенитоин.*

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

*Метотрексат.*

Диклофенак может угнетать клиренс метотрексата в почечных канальцах, тем самым повышая уровень метотрексата. Следует соблюдать осторожность при назначении НПВП, включая диклофенак, менее, чем за 24 часа до приема метотрексата, поскольку в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие. 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.

*Препараты, вызывающие гиперкалиемию.*

Сопутствующее лечение с калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может увеличить уровень калия в сыворотке, который необходимо регулярно контролировать.

*Антибактериальные средства – производные хинолона.*

Судороги могут наблюдаться у больных, вследствие взаимодействия 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.

*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 колестиопола/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 уменьшать его эффект.

## **Фармакологические свойства.**

### **Фармакодинамика.**

Препарат Вольтарен® содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, которое оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие. *In vitro* диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, что достигаются при лечении пациентов, не угнетает биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

### **Фармакокинетика.**

*Всасывание.* Абсорбция препарата полная, но ее начало задерживается до прохождения через желудок, на которое может влиять пища, замедляющая опорожнение желудка. После приема препарата Вольтарен® в дозе 50 мг максимальная концентрация диклофенака достигается приблизительно через 2 часа и составляет 1,5 мкг/мл (5 мкмоль/л).

*Биодоступность.* Поскольку приблизительно половина дозы диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»), площадь кривой «концентрация-время» (AUC) после перорального применения составляет примерно половину от площади в случае парентерального введения эквивалентной дозы. После повторных приемов препарата показатели фармакокинетики не изменяются. В случае соблюдения рекомендованного интервала дозирования, аккумуляции препарата не наблюдалось.

Концентрации препарата в плазме крови, которые достигаются у детей при эквивалентных дозах (мг/кг массы тела) подобны тем, что наблюдаются у взрослых.

*Распределение.* 99,7% диклофенака связывается с протеинами плазмы крови, преимущественно с альбумином (99,4%). Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где достигает максимальных концентраций на 2-4 часа позже, чем в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составлял от 3 до 6 часов. Через два часа после достижения пиковой концентрации в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости выше, чем в плазме, и ее значения остаются более высокими на протяжении 12 часов. Низкая концентрация диклофенака (100 нг/мл) была обнаружена в грудном молоке у одной кормящей матери. Расчетная концентрация вещества, попадающая в организм младенца, потребляющего грудное молоко, эквивалентна дозе 0,03 мг/кг/день.

*Биотрансформация.* Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронизации исходной молекулы, но преимущественно за счет однократного и множественного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращаются в глюкуронидные конъюгаты. Два из этих фенольных метаболитов биологически активны, но в меньшей степени, чем диклофенак.

*Элиминация.* Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет 263±56 мл/мин (среднее значение ± стандартное отклонение). Конечный период полувыведения

из плазмы составляет 1-2 часа. Четыре из метаболитов, в том числе два активные, также имеют короткий период полувыведения из плазмы (1-3 часа). Около 60% полученной дозы препарата выводится с мочой в виде глюкуронидных конъюгатов исходной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых представляют собой глюкуронидные конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизмененного соединения. Оставшаяся часть дозы препарата выводится в виде метаболитов через желчь с калом.

*Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.*

Значительных различий во всасывании, метаболизме или выведении препарата, связанных с возрастом пациентов не наблюдалось. Однако у некоторых пациентов пожилого возраста 15-минутная внутривенная инфузия привела к более высокой на 50% концентрации в плазме, чем это наблюдалось у молодых здоровых лиц

У пациентов с нарушением функции почек накопление исходного препарата не отмечалось, исходя из кинетики разовой дозы и обычной схемы применения. В случае клиренса креатинина <10 мл/мин расчетные стационарные концентрации в плазме крови гидроксиметаболитов приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени показатели кинетики и метаболизма диклофенака такие же, как у пациентов, не имеющих заболеваний печени.

**Фармацевтические характеристики.**

***Основные физико-химические свойства:***

25 мг: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, со скошенными краями, с одной стороны надпись «CG», с другой – «BZ»;

50 мг: светло-коричневые, круглые, двояковыпуклые таблетки, со скошенными краями, с одной стороны надпись «CG», с другой – «GT».

***Срок годности.***

3 года.

***Условия хранения.***

Хранить при температуре не выше 30 °С. Предохранять от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

***Упаковка.***

Таблетки гастрорезистентные, по 25 мг №30, таблетки гастрорезистентные, по 50 мг №20.

***Категория отпуска.***

По рецепту.

***Производитель.***

Новартис Урунлери.

***Местонахождение.***

34912 Курткой, Стамбул, Турция.