

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОЛЬТАРЕН

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вольтарен раствор для инъекций 75 мг/3 мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: одна ампула содержит 120 мг бензилового спирта, 2 мг натрия метабисульфита (E223), 600 мг пропиленгликоля.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор от бесцветного до слабо желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

При внутримышечном введении

Препарат предназначен для лечения:

- Воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита, вертебрального болевого синдрома, внесуставного ревматизма;
- острых приступов подагры;
- почечной и печеночной колики;
- воспаления, боли и отека после травм и операций;
- тяжелых приступов мигрени.

В виде внутривенной инфузии

Препарат предназначен для лечения или профилактики послеоперационной боли в условиях стационара.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозу следует подбирать индивидуально. Побочные явления могут быть минимизированы при использовании минимальной эффективной дозы в течение минимального периода, необходимого для контроля над симптомами (см. 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Вольтарен раствор для инъекций не следует применять более двух дней; в случае необходимости лечение можно продолжить таблетками или суппозиториями 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 внутримышечной инъекции (что может привести к мышечной слабости, параличу мышц, гипестезии и медикаментозной эмболии сосудов кожи (синдром Николау)) необходимо соблюдать следующие правила.

Необходимо следовать технике проведения инъекции и использовать соответствующую длину иглы (учитывая толщину ягодичного жира пациента), чтобы избежать случайного подкожного введения Вольтарена.

Доза обычно составляет одну ампулу 75 мг в сутки, путем глубокой инъекции в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы с соблюдением правил асептики. 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 Вольтарена (например, таблетками, суппозиториями) до общей максимальной суточной дозы 150 мг.

При приступах мигрени имеющийся клинический опыт ограничен применением следующим образом: лечение начинают как можно раньше назначением 1 ампулы 75 мг, при необходимости лечение продолжают суппозиториями в тот же день в дозе до 100 мг. Суммарная доза в первый день не должна превышать 175 мг. Нет данных о применении Вольтарена более 1 дня при мигрени. Если необходимо продолжить лечение в последующие дни, следует ограничиться применением суппозитория в суточной дозе до 150 мг, разделенной на несколько разовых доз.

Внутривенные инфузии

Раствор для инъекций Вольтарен не следует вводить в виде внутривенной болюсной инъекции.

Непосредственно перед началом внутривенной инфузии, в зависимости от необходимой ее продолжительности, содержимое одной ампулы Вольтарена следует развести в 100-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Раствор, используемый для разведения, должен быть буферизирован раствором бикарбоната натрия для инъекций (0,5 мл 8,4 % раствора или 1 мл 4,2 % или соответствующий объем другой концентрации), взятым из только что открытого контейнера. Можно применять только прозрачные растворы. Если в растворе есть кристаллы или осадок, то для инфузии его применять нельзя. Рекомендуется два альтернативных режима дозирования. Для лечения умеренной и тяжелой послеоперационной боли необходимо вводить 75 мг непрерывно от 30 минут до 2 часов. В случае необходимости, лечение можно повторить через несколько часов, но доза не должна превышать 150 мг в течение любого периода 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 нарушением функции почек

Вольтарен противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73м²) (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, конкретные рекомендации по коррективке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Вольтарена у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Вольтарен противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. Противопоказания). Поскольку специальные исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились, конкретные рекомендации по корректировке дозы дать невозможно. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Вольтарена у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

Дети (в возрасте до 18 лет)

Дозировка раствора для инъекций Вольтарен не подходит для применения у детей в возрасте до 18 лет.

Пожилые пациенты (в возрасте 65 и старше)

Для пожилых пациентов обычно не требуется корректировки начальной дозы. Вместе с тем, исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (НУНА-I) или значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (НУНА-I) или неконтролируемой гипертензией терапия препаратом Вольтарен, как правило, не рекомендуется. При необходимости препарат назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или со значительными факторами риска их развития только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое раствором для инъекций Вольтарен, продолжается таблетками или суппозиториями Вольтарен более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки (см. раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к действующему веществу, метабисульфиту натрия или к любым другим компонентам препарата.
- Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Вольтарен противопоказан пациентам, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВП провоцирует приступы бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита (т.е. реакции перекрестной реактивности, вызванные НПВП).
- Активная язва желудка или кишечника, кровотечение или перфорация.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73м²).
- Установленная застойная сердечная недостаточность (НУНА II-IV), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярные заболевания.
- У пациентов с высоким риском развития послеоперационных кровотечений, антикоагуляции, неполного гемостаза, нарушений гемопоза или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (или с использованием аппарата искусственного кровообращения).
- III триместр беременности.
- Детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Желудочно-кишечные эффекты

При применении всех НПВП желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации могут быть смертельными и могут возникать в любой период времени в течение лечения,

как с наличием, так и с отсутствием в анамнезе предупредительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных нарушений в анамнезе. У больных пожилого возраста эти явления имеют обычно более серьезные последствия. В случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих Вольтарен, лечение этим препаратом следует прекратить.

Как и для всех НПВП, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение и особая осторожность при назначении Вольтарена за пациентами с симптомами нарушений ЖКТ или с анамнезом, указывающим на язвенное поражение желудка или кишечника, кровотечение или перфорацию (см. Побочное действие). Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает с увеличением дозы НПВП, а также у пациентов с язвой в анамнезе, особенно если язва осложнялась кровотечением или перфорацией либо имела место у пожилых.

Для уменьшения риска токсического влияния на ЖКТ у пациентов с язвой в анамнезе, особенно, осложненной кровотечением и перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста, лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы и придерживаться ее в дальнейшем.

У вышеуказанных пациентов и пациентов, требующих сопутствующего применения малых доз ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые могут повысить риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии в комбинации с защитными препаратами (например, ингибиторами протонной помпы или мизопростолом).

Пациентам, которые получают сопутствующую терапию системными кортикостероидами, антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, рекомендуется соблюдать осторожность.

Пациенты с желудочно-кишечной токсичностью 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, антитромбоцитарные средства 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.

Прием НПВП, включая диклофенак, может быть связан с повышенным риском несостоятельности анастомоза в желудочно-кишечном тракте. При применении препарата после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и осторожность.

Сердечно-сосудистые эффекты

Клинические исследования и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о наличии повышенного риска развития артериальных тромботических явлений (например, инфаркта миокарда или инсульта), которые могут быть ассоциированы с применением диклофенака, в частности при применении в высоких дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении.

Пациентам со значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать диклофенак следует только после тщательного рассмотрения такой возможности. Вследствие возможного повышения риска сердечно-сосудистых явлений при длительном применении или в высокой дозе препарата пациентам следует назначать диклофенак в минимальной эффективной дозе и принимать его максимально короткое время, необходимое для уменьшения выраженности симптомов. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (NYHA-I) или значительными факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (напр., артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) диклофенак допускается применять только после тщательной оценки, а в случаях, когда лечение, начатое раствором для инъекций Вольтарен, продолжается таблетками или суппозиториями Вольтарен более 4 недель – только в дозах ≤ 100 мг в сутки.

Пациенты должны проявлять настороженность в отношении проявлений и симптомов тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, невнятная речь), которые могут возникать внезапно. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу в подобных случаях.

Гематологические эффекты

При длительном применении Вольтарена рекомендуется, как и при длительном приеме других НПВП, контролировать анализ крови. Вольтарен, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов. Поэтому у пациентов с нарушениями гемостаза необходимо тщательное наблюдение.

Респираторные эффекты (астма в анамнезе)

У пациентов с астмой, аллергическим ринитом, отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хронической обструктивной болезнью легких (особенно если они связаны с ринитоподобными аллергическими симптомами), реакции на НПВП, такие как провокация астмы, отек Квинке или крапивница, встречается более часто. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность (готовность к экстренной ситуации). Это также относится к пациентам с аллергией на другие вещества, напр., с кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Гепатобилиарные эффекты

Тщательное наблюдение необходимо при назначении Вольтарена пациентам с нарушениями функции печени, поскольку их состояние может ухудшиться.

Во время приема препарата, так же, как и во время лечения другими НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. Поэтому при длительной терапии Вольтареном (напр., в виде таблеток) в качестве меры предосторожности показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усиливаются, или если развиваются жалобы или симптомы, указывающие на заболевание печени, а также в том случае, если возникают другие побочные явления (например, эозинофилия, сыпь и т.п.), Вольтарен следует отменить. Нужно иметь в виду, что гепатит на фоне приема препарата может возникнуть без продромальных явлений.

Осторожность необходима при назначении Вольтарена больным печеночной порфирией, так как препарат может провоцировать приступы острой порфирии.

Кожные реакции

При приеме НПВП, включая Вольтарен, очень редко сообщалось о тяжелых, даже фатальных, кожных реакциях, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. Побочное действие). Самый высокий риск возникновения этих реакций существует в начале терапии, а развитие этих реакций отмечается в большинстве случаев в первый месяц лечения. Вольтарен следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, язв слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности. У пациентов, ранее не принимавших Вольтарен, в период лечения препаратом, как и во время терапии другими НПВП, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции.

Эффекты со стороны почек

Терапия НПВП, включая Вольтарен, может быть связана с задержкой жидкости или отеком. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции сердца

или почек, пациентов пожилого возраста, больных, получающих диуретические средства, а также больных, у которых имеется значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств. В таких случаях во время применения Вольтарена в качестве меры предосторожности рекомендуется регулярный контроль функции почек. После отмены препарата функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения после внутримышечной инъекции Вольтарена, включая некроз в месте введения и медикаментозную эмболию сосудов кожи, известную как синдром Николау (особенно после непреднамеренной подкожной инъекции). При внутримышечном введении Вольтарена следует выбирать подходящую иглу и соблюдать технику проведения инъекции.

Пожилые пациенты

Исходя из общепринятых подходов, необходима осторожность при назначении препарата, особенно у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых пациентов.

Взаимодействие с НПВП

Необходимо избегать одновременного назначения Вольтарена и других НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, для уменьшения риска дополнительных побочных эффектов (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Содержащийся в ампулах метабисульфит натрия может вызывать реакции гиперчувствительности и в редких случаях бронхоспазм.

1 ампула Вольтарена содержит 120 мг бензилового спирта. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. В случае наступления беременности или в период грудного вскармливания, а также пациентам с заболеваниями печени или почек, необходимо дополнительно проконсультироваться с врачом, потому что бензиловый спирт может накапливаться в организме и вызывать побочные эффекты (так называемый «метаболический ацидоз»).

1 ампула содержит 600 мг пропиленгликоля. В случае наступления беременности или в период грудного вскармливания применение Вольтарена должно быть согласовано с лечащим врачом. Врач может назначить дополнительный контроль на время применения Вольтарена.

Маскирование инфекции

Диклофенак, как и другие НПВП, благодаря своим фармакодинамическим свойствам может маскировать симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ниже приведены взаимодействия, которые наблюдались при применении раствора для инъекций Вольтарен и/или других лекарственных форм диклофенака.

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

Ингибиторы CYP2C9: рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении Вольтарена с мощными ингибиторами CYP2C9 (такими как вориконазол). Это может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

Влияние Вольтарена на другие лекарственные средства:

Литий: при условиях одновременного применения диклофенак может повышать концентрацию лития в плазме крови. Рекомендуется контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Дигоксин: при условиях одновременного применения диклофенак может повысить концентрацию дигоксина в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать уровень дигоксина в сыворотке.

Диуретики и антигипертензивные средства: как и у других НПВП, сопутствующее применение диклофенака с диуретиками или антигипертензивными средствами (например, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного действия. Таким образом, подобную комбинацию применяют с осторожностью, а пациенты, особенно лица пожилого возраста, должны находиться под регулярным наблюдением артериального давления. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, и следует уделять внимание мониторингу функции почек в начале комбинированной терапии и регулярно после этого, особенно с диуретиками и ингибиторами АПФ из-за увеличения риска нефротоксичности.

Циклоспорин и такролимус: диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса вследствие его влияния на простагландины почек. В связи с этим диклофенак следует применять в более низких дозах, чем у пациентов, не принимающих циклоспорин или такролимус.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию: одновременное применение калийсберегающих диуретиков, циклоспорина, такролимуса или триметоприма может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (данный показатель следует часто контролировать).

Хинолоновые антибиотики: имеются отдельные сообщения о судорогах, которые могут быть результатом одновременного применения хинолонов и НПВП.

Другие НПВП и кортикостероиды: одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить частоту побочных реакций со стороны ЖКТ.

Антикоагулянты и антитромбоцитарные средства: необходимо соблюдать осторожность, поскольку одновременное применение данных лекарственных средств с диклофенаком может повысить риск кровотечения. Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, имеются сообщения об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, и СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечных кровотечений.

Противодиабетические препараты: клинические исследования показали, что диклофенак может применяться вместе с пероральными антидиабетическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако, известны отдельные случаи развития как гипогликемии, так и гипергликемии, при которых требуется коррекция дозы антидиабетических средств во время лечения диклофенаком. Такие состояния требуют мониторинга уровней глюкозы в крови, что является предупредительной мерой во время сопутствующей терапии.

Имеются также отдельные сообщения о развитии метаболического ацидоза при одновременном приеме диклофенака и метформина, особенно у пациентов с уже существующими почечными нарушениями.

Метотрексат: рекомендуется соблюдать осторожность при введении НПВП менее, чем за 24 часа до или после лечения метотрексатом, поскольку могут возрасти концентрации метотрексата в крови и повышаться его токсичность.

Фенитоин: при одновременном применении фенитоина с Вольтареном рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови по причине возможного увеличения экспозиции фенитоина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении диклофенака беременными женщинами недостаточно. Подавление синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и/или развития сердечных пороков и гастрошизиса у плода после приема ингибиторов синтеза простагландинов в ранние сроки беременности, однако обобщенные данные являются неубедительными. Было показано, что диклофенак проникает через плацентарный барьер у людей. Применение НПВП, включая диклофенак, может вызвать слабость сокращения матки, преждевременное закрытие артериального протока у плода и почечную недостаточность у плода, приводящую к олигогидрамниону. Поэтому Вольтарен не следует назначать на протяжении первых двух триместров беременности, если только польза от его применения не превысит риски для плода.

Как и для других НПВП, применение препарата на протяжении третьего триместра беременности противопоказано.

Считается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к нарушению имплантации эмбриона. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, увеличилась частота возникновения различных пороков развития, включая нарушения развития сердечно-сосудистой системы.

В репродуктивных исследованиях на животных не наблюдалось признаков тератогенного действия у мышей, крыс или кроликов, получавших диклофенак ежедневно в течение периода органогенеза в дозах примерно до 0,41, 0,41 и 0,81 раза соответственно от максимальной рекомендуемой дозы для человека (МРДЧ) Вольтарена, несмотря на наличие токсичности для матери и плода.

Клинические аспекты

Нежелательные реакции у плода на лекарства

Преждевременное закрытие артериального протока плода

Как и другие НПВП, приём диклофенака в третьем триместре беременности противопоказан из-за возможного преждевременного закрытия артериального протока у плода и легочной гипертензии.

Маловодие/Почечная недостаточность плода

Риск почечной недостаточности плода с последующим олигогидрамнионом наблюдался при применении НПВП (включая диклофенак), начиная с 20-й недели беременности. Если приём НПВП необходим с 20-й недели беременности до конца 2-го триместра, следует применять минимальные эффективные дозы в минимально возможный период времени (см. раздел 4.2). Если лечение Вольтареном продолжается более 48 часов, следует проводить антенатальный мониторинг олигогидрамниона. При обнаружении маловодия, следует прекратить прием диклофенака.

У матери и у плода/новорожденного возможно удлинение времени кровотечения, антиагрегационный эффект может возникнуть даже после приема очень низких доз диклофенака. При приеме диклофенака в конце беременности возможно развитие слабости родовой деятельности и увеличение продолжительности родов.

Опубликованные исследования и постмаркетинговые отчеты описывают использование НПВП матерями примерно на 20-й неделе беременности или позже во время беременности, связанное с почечной недостаточностью плода, приводящей к маловодию. Эти неблагоприятные исходы наблюдаются в среднем через несколько дней или недель после

начала лечения, хотя редко сообщалось о маловодии уже через 48 часов после начала приема НПВП. Во многих случаях, но не во всех, уменьшение амниотической жидкости было преходящим и обратимым после прекращения приема препарата.

Грудное вскармливание

Как и другие НПВП, диклофенак попадает в материнское молоко в небольшом количестве. Вольтарен не следует применять в период грудного вскармливания, чтобы предупредить нежелательные реакции у ребенка.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг/мл) в грудном молоке у одной кормящей матери, получавшей перорально соль диклофенака в дозе 150 мг/сут. Расчетная доза, принимаемая младенцем, потребляющим грудное молоко, эквивалентна 0,03 мг/кг/день.

Женщины с репродуктивным потенциалом

Нет данных, позволяющих давать какие-либо рекомендации женщинам детородного возраста.

Женская фертильность

Как и другие НПВП, Вольтарен может повлиять на фертильность женщины, его не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. Женщины, имеющие трудности с зачатием, или те, кто проходил обследование по поводу infertility, должны прекратить прием Вольтарена.

В ходе доклинических исследований на животных было выявлено, что применение НПВП (включая диклофенак) ингибирует овуляцию у кроликов и имплантацию и плацентацию у крыс, а также приводит к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. Дозы диклофенака, токсичные для материнского организма, ассоциировались с дистоцией, затянувшейся беременностью, ухудшением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития у крыс. Незначительное влияние диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также внутриутробное сужение артериального протока являются фармакологическими эффектами класса ингибиторов синтеза простагландина.

Мужская фертильность

Данных о влиянии Вольтарена на мужскую фертильность у человека нет.

Диклофенак, вводимый самцам и самкам крыс в дозе 4 мг/кг/день (примерно в 0,16 раза выше МРДЧ на основе сравнения площади поверхности тела), не влиял на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты, у которых во время лечения препаратом Вольтарен наблюдаются нарушения зрения, головокружение, вертиго, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, должны воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Побочные реакции на препарат описаны в следующем порядке по частоте, первые - наиболее частые, с применением такой градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$).

Следующие нежелательные эффекты включают явления, связанные с введением раствора для инъекций Вольтарен и/или других лекарственных форм диклофенака при условии краткосрочного и длительного применения.

Инфекции и инвазии: очень редко - абсцесс в месте инъекции.

Нарушения со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую анемию), агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность, анафилактическая и псевдоанафилактическая 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.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; редко - сонливость; очень редко - парестезия, нарушение памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, нарушение ощущения вкуса, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органов зрения: очень редко - расстройство зрения, затуманенность зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта: часто - вертиго; очень редко - звон в ушах, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто* – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердцебиение, боль в груди; частота неизвестна – синдром Коуниса.

Нарушения со стороны сосудистой системы: очень редко - артериальная гипертензия, васкулит.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: редко - астма (включая диспноэ); очень редко - пневмонит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита; редко - гастрит, гастроинтестинальные кровотечения, рвота с примесями крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (сопровожающиеся или не сопровождающиеся кровотечением, стенозом ЖКТ или перфорацией, которая может приводить к перитониту); очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита, или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, эзофагеальные нарушения, диафрагмоподобные стриктуры кишечника, панкреатит.

Гепатобилиарные расстройства: часто - увеличение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушения функции печени; очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - высыпания; редко - крапивница; очень редко - буллезный дерматит, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, алопеция, реакция фоточувствительности, пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – задержка жидкости, отеки; очень редко - острое повреждение почек (острая почечная недостаточность), гематурия, протеинурия, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз.

Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата: часто - реакция в месте инъекции, боль, уплотнение; редко - отек, некроз в месте инъекции.

* Частота отражает данные длительной терапии с применением высокой дозы (150 мг в сутки).

Нежелательные лекарственные реакции из пострегистрационного опыта применения (частота неизвестна)

Следующие нежелательные лекарственные реакции были получены в ходе пострегистрационного применения Вольтарена. Так как сообщения об этой реакции спонтанны, а точное количество пациентов в выборке не установлено, невозможно достоверно оценить частоту их возникновения, и, поэтому, частота их возникновения классифицируется как «неизвестно».

Таблица 1 Нежелательные лекарственные реакции, полученные в ходе пострегистрационного применения (частота неизвестна)

Реакции в месте введения

Медикаментозная эмболия сосудов кожи (синдром Николау)

Описание отдельных побочных эффектов.*Артериотромботические явления*

Клинические исследования и данные эпидемиологических исследований указывают на то, что применение диклофенака повышает риск возникновения тромботических осложнений (например, инфаркта миокарда или инсульта), особенно при длительном применении или в высоких дозах (150 мг в сутки).

Зрительные нарушения

Нарушение зрения, нечеткость или двоение в глазах - характерные нежелательные эффекты для класса НПВП, которые обычно обратимы после прекращения приема. Возможным механизмом возникновения является ингибирование синтеза простагландинов и других соединений, которые нарушают регуляцию кровотока сетчатки, вызывая возможные зрительные нарушения. Если такие нарушения возникают во время лечения диклофенаком, для исключения других возможных причин их возникновения следует провести офтальмологическое обследование.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а. Телефон/факс 242-00-29; электронная почта: rcpl@rceth.by или на сайте <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Симптомы. Типичная клиническая картина последствий передозировки диклофенаком отсутствует. Передозировка может вызвать такие симптомы как рвота, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, головокружение, звон в ушах или судороги. В случае тяжелого отравления возможна острая почечная недостаточность и поражение печени.

Лечение. Лечение острого отравления НПВП состоит, в первую очередь, в поддерживающих мерах и симптоматическом лечении. Поддерживающие меры и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, желудочно-кишечные нарушения и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведения НПВП вследствие их высокого связывания с протеинами плазмы крови и интенсивным метаболизмом.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Нестероидные противовоспалительное и противоревматические средства. Производные

уксусной кислоты и родственные соединения.
Код АТХ M01AB05.

Вольтарен содержит диклофенак натрия, нестероидное соединение с выраженными противоревматическими, противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Угнетение биосинтеза простагландинов, продемонстрированное в экспериментах, считается основным механизмом его действия. Простагландины играют важную роль в возникновении воспаления, боли и лихорадки. *In vitro* диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, что достигаются при лечении пациентов, не подавляет биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

5.1.1 Клиническая эффективность

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и обезболивающее свойства Вольтарена обуславливают клинический ответ, который характеризуется существенным снижением признаков и симптомов заболевания: боли в состоянии покоя и во время движения, утренней ригидности и отеков суставов, а также заметно улучшение функций суставов.

Вольтарен оказывает выраженный обезболивающий эффект при умеренных и тяжелых болях неревматического происхождения, обезболивающее действие начинает проявляться через 15-30 минут после применения.

Препарат продемонстрировал также существенное влияние при приступах мигрени.

При посттравматических и послеоперационных состояниях при наличии воспаления Вольтарен быстро облегчает спонтанные боли и боли во время движения и уменьшает отеки, вызванные воспалением и ранами.

Если препарат применяют одновременно с опиоидными обезболивающими средствами для снятия послеоперационной боли, Вольтарен существенно уменьшает потребность в них.

Раствор для инъекций Вольтарен особенно необходим для начала лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, болевого синдрома вследствие воспаления неревматического происхождения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения 75 мг диклофенака абсорбция начинается немедленно, а средние максимальные концентрации в плазме, составляющие приблизительно 2,5 мкг/мл (8 мкмоль/л), достигаются примерно через 20 минут. В случае внутривенной инфузии 75 мг диклофенака в течение 2 часов, средние максимальные концентрации в плазме составляют приблизительно 1,9 микрограмм/мл (5,9 мкмоль/л). Более короткое время инфузии ведет к более высоким максимальным концентрациям в плазме, тогда как более длительные инфузии определяют концентрации плато, пропорциональные скорости инфузии через 3-4 часа. После внутримышечной инъекции или приема кишечнорастворимых таблеток, или применения суппозиторий концентрации в плазме крови быстро снижаются сразу после достижения пиковых уровней.

Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения приблизительно вдвое больше, чем после перорального или ректального введения, так как приблизительно половина активной субстанции метаболизируется при первом прохождении через печень (эффект "первого прохождения") в случае, когда препарат вводится перорально или ректально.

Фармакокинетические свойства не меняются после повторного введения препарата. При условии соблюдения рекомендуемых интервалов дозирования накопления препарата не происходит.

Распределение

99,7 % диклофенака связывается с протеинами сыворотки крови, главным образом с альбумином (99,4 %). Кажущийся объем распределения составляет 0,12-0,17 л/кг. Диклофенак проникает в синовиальную жидкость, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 часа после времени достижения пикового значения в плазме крови. Кажущийся период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через два часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается более высокой на протяжении 12 часов.

Биотрансформация

Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронирования неизменной молекулы, но главным образом путем одно- и многократного гидроксилирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5- гидрокси-, 4', 5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак), большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуроновой кислоты. Два из этих фенольных метаболитов являются биологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем у диклофенака.

Выведение

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет 263 ± 56 мл/мин (среднее значение $\pm$ SD). Конечный период полувыведения в плазме составляет 1- 2 часа. Четыре метаболита, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы 1-3 часа. Один метаболит, 3'-гидрокси-4'-метокси-диклофенак имеет намного больший период полувыведения из плазмы крови. Однако этот метаболит практически неактивен.

Около 60 % введенной дозы выводится с мочой в виде глюкуронового конъюгата неизменной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых также превращается в глюкуроновые конъюгаты. Менее 1 % выводится в неизменном виде. Оставшаяся часть дозы элиминируется в виде метаболитов через желчь с фекалиями.

Линейность/нелинейность

Концентрации диклофенака в плазме находятся в линейной зависимости от дозы.

Особые группы пациентов

Никакой разницы относительно возрастной зависимости в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось. Однако у некоторых пожилых пациентов 15-минутная внутривенная инфузия приводила к росту концентрации в плазме на 50 % по сравнению с молодыми здоровыми пациентами.

У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования можно не ожидать накопления активного вещества. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин уровни гидроксиметаболитов в плазме крови в стационарном состоянии приблизительно в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. Однако в итоге метаболиты выводятся с желчью.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени параметры кинетики и метаболизма диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности с острыми и многократными дозами, а также исследований генотоксичности, мутагенности и канцерогенности диклофенака не выявили каких-либо доказательств особой опасности для человека в предполагаемых терапевтических дозах.

Повышенная частота лимфом (тимус) у мышей и подкожных фибром, фиброаденом (молочная железа) или С-клеточных аденом (щитовидная железа) у крыс находилась в пределах исторического контрольного диапазона лаборатории для используемой линии животных и считается произошло случайно.

Во всех исследованиях токсичности, проведенных на крысах, наблюдалась гипертрофия мезентериальных лимфатических узлов или лимфаденит с реактивной гиперплазией. Эти изменения сопровождалась нейтрофилией, что также наблюдалось в исследованиях на обезьянах. Предположительно, это вторичные реакции на язвы желудочно-кишечного тракта. В двухлетнем исследовании у крыс, получавших диклофенак, наблюдалось дозозависимое увеличение тромботических окклюзий сосудов в сердце. Репродуктивная токсичность

Дополнительные исследования показывают, что при повторных пероральных дозах у крыс (> 1 мг / кг массы тела) диклофенак вызывает эффекты, влияющие на фертильность (более низкий уровень тестостерона и снижение веса придатка яичка и яичек в связи с гистопатологическими изменениями). Подобные эффекты также наблюдались в поколении F1 после доз $\geq 1,25$ мг / кг в исследовании двух поколений. У собак ежедневные подкожные дозы диклофенака натрия в дозе 2 мг / кг приводили к увеличению количества сперматид. Дальнейшие исследования описывают снижение частоты спариваний у самок крыс после повторной дозы диклофенака $\geq 0,5$ мг / кг. По этой причине нельзя исключать влияние как на мужскую, так и на женскую фертильность.

Диклофенак проникает через плацентарный барьер у грызунов. Введение НПВП (включая диклофенак) подавляло овуляцию у кроликов, имплантацию и плаценту у крыс и приводило к преждевременному закрытию артериального протока у беременных крыс. Токсичные для матери дозы диклофенака были связаны с дистоцией, продлением беременности, снижением выживаемости плода и задержкой внутриутробного развития у крыс. Незначительные эффекты диклофенака на репродуктивные параметры и роды, а также закрытие артериального протока в утробе матери являются фармакологическими эффектами этого класса ингибиторов простагландинсинтетазы (см. «Противопоказания» и «Беременность / кормление грудью»).

В исследовании на мышах тератогенность (волчья пасть) наблюдалась при дозе токсичности для материнского организма 4 мг / кг. У крыс и кроликов дозы до уровня материнской токсичности не вызывали тератогенных эффектов. Задержка окостенения и снижение веса плода в исследовании на кроликах были единственными изменениями, наблюдаемыми в этих исследованиях.

При дозах, токсичных для матери, перинатальное и постнатальное развитие потомства было нарушено (фертильность, см. Выше, а также масса тела при рождении и задержка послеродового роста).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннит (Е 421), натрия метабисульфит (Е 223), спирт бензиловый, пропиленгликоль, вода для инъекций, натрия гидроксид.

6.2 Несовместимость

Как правило, раствор для инъекций Вольтарен нельзя смешивать с другими растворами для инъекций.

Растворы для инфузий натрия хлорида 0,9 % или глюкозы 5 % без натрия гидрокарбоната в качестве дополнительного средства предполагают риск пересыщения, что может привести к образованию кристаллов или осадка. Другие растворы для инфузий, помимо рекомендованных, не должны использоваться.

6.3 Срок годности

2 года. Препарат нельзя использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Инструкции по использованию

Во избежание поражения нерва или другой ткани в месте введения инъекции должны использоваться следующие инструкции для внутримышечных инъекций.

Введение внутримышечно путем глубокой внутриягодичной инъекции в верхнем наружном квадранте с применением асептического метода либо внутривенно путем медленной инфузии после разведения в соответствии со следующими инструкциями. Каждая ампула предназначена только для однократного использования. Раствор следует использовать сразу же после открытия. Любое неиспользованное содержимое необходимо утилизировать.

Должны быть использованы соответствующая методика инъекции и длина иглы (с учетом толщины ягодичного жира пациента) во избежание непредумышленного подкожного введения инъекции препарата Вольтарен.

В зависимости от предполагаемой продолжительности инфузии (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»), смешивают 100 или 500 мл изотонического раствора (раствор натрия хлорида 0,9 %) или раствора глюкозы 5 % с содержимым одной ампулы препарата Вольтарен. Раствор, используемый для разведения, должен быть буферизирован раствором натрия гидрокарбоната для инъекций (0,5 мл 8,4 % раствора или 1 мл 4,2 %, или соответствующий объем другой концентрации), взятым из только что открытой упаковки. Должны использоваться только прозрачные растворы. При наличии кристаллов или осадка раствор для инфузий не должен использоваться.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл раствора в ампуле; по 5 ампул в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

Материал первичной упаковки: ампулы бесцветного стекла класса I с зеленым кольцом и синей точкой.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ,
Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария.

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь;

220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1.

Тел.: +375 (17) 3600365

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№10481/16/21

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

03.05.1977

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.