

## **Состав**

*действующее вещество:* диклофенак натрия;

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

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), натрия метабисульфит (Е 223), спирт бензиловый, пропиленгликоль, вода для инъекций, натрия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная раствор от бесцветного до слабо желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные средства.

Производные уксусной кислоты и родственные соединения.

Код АТХ М01А В05.

## **Фармакодинамика**

Вольтарен® - нестероидный препарат с выраженными обезболивающими / противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором простагландинсинтетазы (ЦОГ). Простагландины играют ведущую роль в возникновении воспаления, боли и жара. Диклофенак натрия *in vitro* в концентрациях, эквивалентных тем, которые были достигнуты в человека, не угнетает биосинтез протеогликанов в хрящевой ткани.

Если препарат применяют одновременно с опиоидами для снятия послеоперационной боли, Вольтарен® существенно уменьшает потребность в опиоидов.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После введения 75 мг диклофенака путем инъекции средняя максимальная концентрация в плазме составляет 2,5 мкг / мл, достигается примерно через 20 мин. В случае если 75 мг диклофенака вводят путем инфузии в течение 2 часов,

средняя максимальная концентрация в плазме составляет примерно 1,9 мкг / мл. Более короткое время инфузии приводит к высшей максимальной концентрации в плазме, тогда как длительные инфузии приводят к плато концентрации, пропорциональной к показателю инфузии после 3-4 часов. После инъекции или приема желудочно-резистентных таблеток или применения суппозитория концентрация в плазме крови быстро снижается сразу после достижения пиковых уровней. После приема или ректального введения примерно половина абсорбированного диклофенака метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»). Площадь под кривой концентрации (AUC) после внутримышечного или внутривенного введения примерно вдвое больше, чем после приема или ректального введения.

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

### *Распределение*

99,7% диклофенака связывается с белками сыворотки крови, главным образом с альбумином (99,4%).

Объем распределения по расчетам составляет 0,12-0,17 л / кг.

Диклофенак попадает в синовиальной жидкости, где максимальная концентрация устанавливается через 2-4 ч после достижения пикового значения в плазме крови. Ожидаемый период полувыведения из синовиальной жидкости составляет от 3 до 6 часов. Через 2 часа после достижения уровня пикового значения в плазме крови концентрация диклофенака в синовиальной жидкости превышает этот показатель в плазме крови и остается выше в течение периода до 12 часов.

Диклофенак был обнаружен в низкой концентрации (100 нг / мл) в грудном молоке у одной женщины, которая кормила грудью. Предполагаемое количество препарата, попадает в организм младенца с грудным молоком, эквивалентная 0,03 мг / кг / сут.

### *Метаболизм*

Метаболизм диклофенака происходит частично путем глюкуронизации интактной молекулы, но главным образом путем однократного и многократного гидроксирования и метоксилирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов (3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5-гидрокси-4', 5-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак), большинство из которых превращается в конъюгаты глюкуронида. Два из этих фенольных метаболитов

являются фармакологически активными, однако их действие выражено значительно меньше, чем для диклофенака.

### *Вывод*

Общий системный клиренс диклофенака в плазме составляет  $263 \pm 56$  мл / мин (среднее значение  $\pm$  SD). Терминальный период полувыведения в плазме составляет 1-2 часа. Четыре метаболиты, включая два активных, также имеют короткий период полувыведения - 1-3 часа. Один метаболит, 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак, имеет гораздо более длительный период полувыведения, однако фактически неактивным. Примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Менее 1% выводится в виде неизмененного вещества. Остатки дозы элиминируются в виде метаболитов через желчь с калом.

### *Линейность / нелинейность*

Концентрация в плазме демонстрирует линейную зависимость от дозы.

### *Специальные группы пациентов*

*Пожилые пациенты.* Никакой разницы в зависимости от возраста больного в абсорбции, метаболизме или экскреции препарата не наблюдалось, кроме того, что у пациентов пожилого возраста 15-минутная инфузия привела к высшей на 50% концентрации в плазме, чем это наблюдалось у молодых здоровых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек при соблюдении режима обычного дозирования нельзя не ожидать накопления неизмененного активного вещества, исходя из кинетики препарата после однократного применения. В условиях клиренса креатинина менее 10 мл / мин теоретические уровни метаболитов в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

*Однако метаболиты окончательно выводятся с желчью*

*Пациенты с заболеваниями печени.* У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени фармакокинетика и метаболизм диклофенака такие же, как и у пациентов без заболевания печени.

### **Показания**

Препарат при введении предназначен для лечения:

- воспалительных и дегенеративных форм ревматизма, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита, спондилоартрита,

- вертебрального болевого синдрома;
- несуставный ревматизма;
- острых приступов подагры;
- почечной и билиарной колики;
- боли и отека после травм и операций;
- тяжелых приступов мигрени.

Препарат при введении в виде внутривенных инфузий предназначен для лечения или профилактики послеоперационной боли.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу, натрия метабисульфита или к любым другим компонентам препарата.
- Кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта в анамнезе, связанная с предыдущим лечением нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).
- Активная форма язвенной болезни / кровотечения или рецидивирующее язвенная болезнь / кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизоды установленной язвы или кровотечения).
- Активная форма язвы желудка и / или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.
- III триместр беременности.
- Как и другие НПВС, диклофенак также противопоказан пациентам, у которых применение ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов провоцирует приступы бронхиальной астмы, бронхоспазма, ангионевротического отека, крапивницы или острого ринита / назальных полипов или симптомов, подобных аллергии.
- Воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит).
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 15$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>).
- Сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- Высокий риск развития послеоперационных кровотечений, свертывания крови, нарушений гемостаза, гемопоэтических нарушений или цереброваскулярных кровотечений.
- Лечение послеоперационного боли при аорто-коронарном шунтировании (или использования аппарата искусственного кровообращения).

- Ишемическая болезнь сердца у пациентов, имеющих стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда.
- Цереброваскулярные заболевания у пациентов, перенесших инсульт или имеют эпизоды преходящих ишемических атак.
- Заболевания периферических артерий.

В данной лекарственной форме препарат противопоказан детям.

Только по внутривенного применения.

- Одновременное применение НПВП или антикоагулянта (в том числе низких доз гепарина).
- Наличие в анамнезе геморрагического диатеза, подтвержденная или подозреваемая цереброваскулярная кровотечения в анамнезе.
- Операции, связанные с высоким риском кровотечения.
- Бронхиальная астма в анамнезе.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 160 мкмоль / л).
- Гиповолемия или обезвоживания из любой причины.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

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

*Литий.* При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Дигоксин.* При условии одновременного применения диклофенак может повысить концентрации дигоксина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг уровня дигоксина в сыворотке крови.

*Диуретики и антигипертензивные средства.* Как и другие НПВС, одновременное применение диклофенака с диуретиками и антигипертензивными средствами (например бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (АПФ)) может привести к снижению их антигипертензивного действия. Таким образом, подобную комбинацию применяют с осторожностью, а пациенты, особенно пожилые больные должны находиться под тщательным наблюдением относительно артериального давления. Пациенты должны получать надлежащую гидратацию, рекомендуется также мониторинг функции почек после начала

сопутствующей терапии и на регулярной основе после нее, особенно по диуретиков и ингибиторов АПФ, учитывая увеличение риска нефротоксичности (см. Раздел «Особенности применения»).

*Препараты, как известно, вызывают гиперкалиемию.* Сопутствующее лечение калийсберегающими диуретиками, циклоспорином, такролимусом или триметопримом может быть связано с увеличением уровня калия в сыворотке крови, поэтому мониторинг состояния пациентов следует проводить более часто (см. Раздел «Особенности применения»).

*Антикоагулянты и антитромботические средства.* Рекомендуется принять меры предосторожности, поскольку сопутствующее введение может повысить риск кровотечения (см. Раздел «Особенности применения»). Хотя клинические исследования не свидетельствуют о влиянии диклофенака на активность антикоагулянтов, существуют отдельные данные об увеличении риска кровотечения у пациентов, получающих диклофенак и антикоагулянты одновременно.

Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг состояния таких пациентов.

*Другие НПВС и кортикостероиды.* Одновременное назначение диклофенака и других системных НПВС или кортикостероидов может повысить частоту желудочно-кишечных побочных эффектов (см. Раздел «Особенности применения»).

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).*

Одновременное назначение системных НПВС и СИОЗС может повысить риск кровотечения в пищеварительном тракте (см. Раздел «Особенности применения»).

*Противодиабетические препараты.* Клинические исследования показали, что диклофенак можно применять вместе с пероральными гипогликемическими средствами без влияния на их клиническое действие. Однако известны отдельные случаи как гипогликемического, так и гипергликемического влияния после введения диклофенака, требующих изменения дозировки противодиабетических препаратов при лечении диклофенаком. При таких состояниях необходим мониторинг уровня глюкозы в крови, что является мерами предосторожности при сопутствующей терапии.

Также имеются отдельные сообщения о случаях метаболического ацидоза при одновременном применении с диклофенаком, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

*Метотрексат.* При введении НПВП, включая диклофенак, менее чем за 24 часа до лечения метотрексатом рекомендуется быть осторожными, поскольку может расти концентрация метотрексата в крови и увеличиваться токсичность этого вещества.

*Циклоспорин и такролимус.* Диклофенак, как и другие НПВП, может увеличивать нефротоксичность циклоспорина и такролимуса через воздействие на простагландины почек. В связи с этим его следует применять в более низких дозах, чем для больных, не получающих циклоспорин или такролимус.

*Антибактериальные хинолоны.* Существуют отдельные данные по судорог, которые могут быть результатом сопутствующего применения хинолонов и НПВС.

*Фенитоин.* При применении фенитоина одновременно с диклофенаком рекомендуется проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови в связи с ожидаемым увеличением экспозиции фенитоина.

*Колестипол и колестирамин.* Эти препараты могут вызвать задержку или уменьшения всасывания диклофенака. Таким образом, рекомендуется назначать диклофенак по крайней мере за час до или через 4-6 ч после применения колестипола / колестирамина.

*Сердечные гликозиды.* Одновременное применение сердечных гликозидов и НПВП может усилить сердечную недостаточность, снизить скорость клубочковой фильтрации и повысить уровень гликозидов в плазме крови.

*Мифепристон.* НПВС не следует применять в течение 8-12 дней после применения мифепристона, поскольку НПВП могут уменьшить его эффект.

*Ингибиторы CYP2C9.* Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с ингибиторами CYP2C9 (например с вориконазолом). Это может привести к значительному увеличению максимальной концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

*Индукторы CYP2C9.* Необходима осторожность при совместном назначении диклофенака с индукторами CYP2C9 (например рифампицин). Это может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови и экспозиции диклофенака.

## **Особенности применения**

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

Раствора натрия хлорида 0,9% или глюкозы 5% для инфузий без бикарбоната натрия в качестве добавки имеют риск перенасыщения, что может привести к образованию кристаллов или осадка. Нельзя применять другие растворы для инфузий, кроме рекомендованных.

### *Общие*

Желудочно-кишечные язвы, кровотечение или перфорация могут возникать в любое время при лечении нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), независимо от селективности к ЦОГ-2 (ЦОГ-2), даже при отсутствии предупредительных симптомов или благоприятного анамнеза. Следует избегать применения препарата Вольтарен® с системными НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за возможности развития дополнительных побочных эффектов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Побочные эффекты можно минимизировать путем применения минимальной эффективной дозы в течение наименьшего возможного срока, необходимого для контроля симптомов.

Плацебо-контролируемые исследования выявили повышенный риск развития тромботических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при применении определенных селективных ингибиторов ЦОГ-2. Непосредственная корреляция этого риска с селективностью отдельных НПВС к ЦОГ-1 / ЦОГ-2 пока не установлена. Из-за отсутствия сопоставимых данных клинических исследований по долгосрочного лечения максимальными дозами диклофенака возможность подобного повышенного риска не может быть исключена. При отсутствии таких данных перед использованием диклофенака следует проводить тщательную оценку риска и пользы у пациентов с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца, инсульта, окклюзионными заболеваниями периферических артерий или значительными факторами риска (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение). Несмотря на этот риск, следует вводить минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного срока лечения.

Влияние НПВП на почки включают задержку жидкости с отеками и / или артериальной гипертензией. Поэтому диклофенак следует применять с осторожностью пациентам с нарушением сердечной функции и другими состояниями, которые способствуют задержке жидкости. Также следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих сопутствующие диуретики или ингибиторы АПФ или подвержены повышенному риску развития гиповолемии.



Последствия, как правило, являются более серьезными у пациентов пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата лицам пожилого возраста. В частности, для людей пожилого возраста со слабым здоровьем и для пациентов с низким показателем массы тела рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы. В случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений или язвы у пациентов, проходящих лечение препаратом Вольтарен®, его применение следует прекратить.

Как и другие НПВС, Вольтарен® благодаря своим фармакодинамическим свойствам может маскировать признаки и симптомы инфекции.

Метабисульфит натрия в растворе для инъекций может привести к отдельным тяжелым реакциям гиперчувствительности.

#### *Воздействие на пищеварительную систему*

При применении всех НПВП, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений (рвота кровью, мелена), образование язвы или перфорации, которые могут быть летальными и наблюдаться в любое время в процессе лечения как с предупредительными симптомами, так и без них, а также при наличии в анамнезе серьезных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти явления обычно имеют более серьезные последствия у пациентов пожилого возраста. Если у пациентов, получающих диклофенак, наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения или образования язвы, применение препарата необходимо прекратить.

Как и при применении всех НПВП, включая диклофенак, необходимо тщательное медицинское наблюдение; особую осторожность следует проявлять при назначении диклофенака пациентам с симптомами, свидетельствующими о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, или с наличием язвы желудка или кишечника, кровотечения и перфорации в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»). Риск желудочно-кишечных кровотечений выше при увеличении дозы НПВС, а также у пациентов с наличием в анамнезе язвы, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у пациентов пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста имеют повышенную частоту нежелательных реакций при применении НПВП, особенно таких, как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Чтобы снизить риск токсического воздействия на пищеварительную систему у пациентов с язвой в анамнезе, особенно с осложнениями в виде кровотечения или перфорации, и у пациентов пожилого возраста, лечение начинают и

поддерживают низкими эффективными дозами.

Для таких пациентов, а также больных, нуждающихся сопутствующего применения лекарственных средств, содержащих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других лекарственных средств, которые, вероятно, повышают риск нежелательного воздействия на пищеварительную систему, следует рассмотреть вопрос о комбинированную терапию с применением защитных лекарственных средств (например ингибиторов протонного насоса или мизопростола).

Пациенты с желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения в пищеварительном тракте). Предостережение также нужны для больных, получающих сопутствующие препаратом предостережения также нужны для больных, получающих сопутствующие препараты, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, такие как системные кортикостероиды, антикоагулянты (например варфарин), антитромботические средства (например ацетилсалициловая кислота) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### *Воздействие на печень*

Необходим тщательный медицинский контроль, если Вольтарен® назначают пациентам с пораженной функцией печени, поскольку их состояние может обостриться (см. Раздел «Побочные реакции»).

Как и при применении других НПВП, включая диклофенак, уровень одного или более печеночных ферментов может повышаться. Это очень часто наблюдалось при применении диклофенака в клинических исследованиях (примерно у 15% пациентов), но очень редко сопровождалось клиническими симптомами.

Большинство из этих случаев связаны с повышениями на грани нормы. Часто (в 2,5% случаев) наблюдалось умеренное повышение (от  $\geq 3$  до  $<8$  раз выше верхней границы нормы), тогда как частота выраженных увеличений ( $\geq 8$  раз выше верхней границы нормы) оставалась примерно на уровне 1%. Повышенный уровень печеночных ферментов сопровождался клинически выраженным повреждением печени в 0,5% случаев в вышеупомянутых клинических исследованиях. Повышенная концентрация ферментов была, как правило, обратимой после отмены препарата. У пациентов, которым применяют диклофенак, течение заболеваний, таких как гепатиты, может проходить без продромальных симптомов.

Предостережение необходимы в случае, если Вольтарен® применяют пациентам с печеночной порфирией, из-за вероятности провокации приступа.

#### *Воздействие на почки*

Ввиду важности простагландинов для поддержки почечного кровотока длительное лечение большими дозами НПВП, включая диклофенак, часто (1-10%) приводит к отекам и артериальной гипертензии.

Поскольку при лечении НПВС, включая диклофенак, сообщалось о задержке жидкости и отек, особое внимание следует уделить больным с нарушением функции сердца или почек, артериальной гипертензией в анамнезе, больным пожилого возраста, больным, получающих терапию диуретиками или препаратами, которые существенно влияют на почечную функцию, и пациентам с существенным снижением внеклеточного объема жидкости с любой причине, например до или после серьезного хирургического вмешательства (см. раздел «Противопоказания»). В таких случаях в качестве меры предосторожности при применении препарата Вольтарен® рекомендуется мониторинг функции почек. Прекращение терапии обычно приводит к возвращению к состоянию, которое предшествовало лечению.

#### *Воздействие на кожу*

В связи с приемом НПВС, в том числе препарата Вольтарен®, очень редко были зарегистрированы серьезные реакции со стороны кожи (некоторые из них были летальными), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Очевидно, высокий риск развития этих реакций наблюдается в начале курса терапии, в большинстве случаев - в течение первого месяца лечения. Применение препарата Вольтарен® необходимо прекратить при первом появлении кожных высыпаний, поражений слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности.

Как и при применении других НПВП, редко без предварительной экспозиции диклофенака могут также возникнуть аллергические реакции, в том числе анафилактические / анафилктоидные реакции.

#### *Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани*

У пациентов с СКВ и смешанными заболеваниями соединительной ткани может наблюдаться повышенный риск развития асептического менингита.

#### *Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты*

Назначать диклофенак пациентам со значительными факторами риска сердечно-сосудистых явлений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно только после тщательной клинической оценки.

Лечение НПВП, включая диклофенак, особенно в высоких дозах и длительное время, может быть связано с несколько повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений (включая инфаркт миокарда и инсульт).

Лечение препаратом Вольтарен®, как правило, не рекомендуется пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий) или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости такого лечения пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) Вольтарен® следует назначать только после тщательной оценки и только в дозах до 100 мг сутки при курсе лечения более 4 недель.

Поскольку сердечно-сосудистые риски диклофенака могут расти с увеличением дозы и продолжительности лечения, его необходимо применять как можно более короткий период и в самой эффективной дозе. Следует периодически просматривать потребности пациента в применении диклофенака для облегчения симптомов и ответ на терапию, особенно когда лечение продолжается более 4 недель. С осторожностью применять пациентам в возрасте от 65 лет.

Для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и / или застойной сердечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести необходимо проведение соответствующего мониторинга и рекомендации, поскольку в связи с приемом НПВС, включая диклофенак, были зарегистрированы случаи задержки жидкости и отеков.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение диклофенака, особенно в высоких дозах (150 мг / сут) в течение длительного времени, может быть связано с незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например инфаркта миокарда или инсульта).

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, устойчивой ишемической болезнью сердца,

заболеваниями периферических артерий и / или цереброваскулярной болезнью назначать диклофенак. Не рекомендуется при необходимости применение возможно только после тщательной оценки риск-пользы только в дозировке не более 100 мг в сутки. Подобную оценку следует провести перед началом долгосрочного лечения пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых явлений (например артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курением).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомов серьезных артериальных тромбоэмболических явлений (например боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которые могут наблюдаться без предупредительных симптомов. В этом случае надо немедленно обратиться к врачу.

#### *Влияние на гематологические показатели*

При длительном применении препарата, как и других НПВП, рекомендуется мониторинг анализа крови.

Как и другие НПВС, диклофенак может временно подавлять агрегацию тромбоцитов. Следует тщательно наблюдать за больными с нарушениями гемостаза, геморрагическим диатезом или гематологическими нарушениями.

#### *Воздействие на дыхательную систему (астма в анамнезе)*

У больных бронхиальной астмой, сезонный аллергический ринит, пациентов с отеком слизистой оболочки носа (назальные полипы), хроническими обструктивными заболеваниями легких или хроническими инфекциями дыхательных путей (особенно связанными с аллергическими, подобными ринитов симптомами) чаще, чем у других, возникают реакции на НПВС, похожие на обострение астмы (так называемая непереносимость анальгетиков / анальгетическая астма), отек Квинке, крапивница. В связи с этим таким больным рекомендованы специальные меры (готовность к оказанию неотложной помощи). Это также касается больных с аллергией на другие вещества, проявляется кожными реакциями, зудом или крапивницей.

Особая осторожность рекомендуется в случае парентерального применения препарата Вольтарен® пациентам с бронхиальной астмой, поскольку симптомы могут обостряться.

Как и другие препараты, подавляющие активность простагландинсинтетазы, диклофенак натрия и другие НПВС могут спровоцировать развитие бронхоспазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе.

#### *Фертильность у женщин*

Применение препарата Вольтарен® может привести к нарушению фертильности у женщин и не рекомендуется женщинам, которые стремятся забеременеть. В отношении женщин, которые могут иметь трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Вольтарен®.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

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

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

В I и II триместрах беременности препарат Вольтарен® можно назначать только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, только в минимальной эффективной дозе, продолжительность лечения должна быть настолько короткой, насколько это возможно. Как и другие НПВС, препарат противопоказан в последнем триместре беременности (возможно угнетение сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода).

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и / или развития эмбриона / плода.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и / или развития эмбриона / плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидышей и / или риск развития сердечных пороков и гастрошизис после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности.

Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков увеличился с менее чем 1% до 1,5%.

Риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности лечения. Было показано, что у животных введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационных потерь и летальности эмбриона / плода.

Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, была зарегистрирована повышенная частота различных

пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Если Вольтарен® применяют женщинам, которые стремятся забеременеть, или в первом или втором триместре беременности, доза препарата должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения - как можно короче.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод следующим образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией)
- нарушение функций почек, может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнион.

На мать и новорожденного, а также в конце беременности:

- возможные удлинения времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при очень низких дозах
- торможение сокращений матки, что приводит к задержке или удлинению родов.

Итак, Вольтарен® противопоказан во время третьего триместра беременности.

### *Период кормления грудью*

Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Таким образом, чтобы избежать нежелательного влияния на младенца, Вольтарен® не следует применять во время кормления грудью. Если лечение считается необходимым, ребенка следует перевести на искусственное вскармливание.

### *Фертильность*

Вольтарен® может повлиять на фертильность женщины. Препарат не рекомендуют женщинам, планирующим беременность. Женщины, которые имеют осложнения с оплодотворением, или те, кто проходил обследование в результате infertility, должны прекратить применение препарата Вольтарен®.

На основании соответствующих данных исследований у животных невозможно исключить нарушения репродуктивной функции у самцов. Актуальность этих данных для человека не установлена.

### **Способ применения и дозы**

Общей рекомендацией является индивидуальное определение дозы. Побочные реакции можно минимизировать путем применения минимальной эффективной

дозы в течение кратчайшего времени, необходимого для контроля симптомов.

### *Взрослые*

Препарат Вольтарен®, раствор для инъекций, не применяют более 2 дня. В случае необходимости лечение можно продолжить гастрорезистентными таблетками или суппозиториями Вольтарен®.

### *Внутримышечная инъекция*

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте инъекции нужно придерживаться следующих инструкций. Такие повреждения могут приводить к мышечной слабости, паралича мышц и гипостезии.

Доза обычно составляет 75 мг (одна ампула) в сутки, которую вводят путем глубокой инъекции в верхний наружный сектор большой ягодичной мышцы, используя асептическую технику. 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 75 мг раствора для инъекций можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Вольтарен® (например таблетками или суппозиториями) до максимальной суммарной суточной дозы 150 мг диклофенака натрия.

В условиях приступа мигрени клинический опыт ограничен случаями с начальным применением одной ампулы 75 мг, дозу вводят при возможности сразу же после применения суппозитория по 75 мг в тот же день (при необходимости). Общая суточная доза не должна превышать 175 мг в первый день.

Нет доступных данных по применению препарата Вольтарен® для лечения приступов мигрени более, чем один день. Если пациент нуждается в дальнейшей терапии в последующие дни, максимальная суточная доза должна составлять до 150 мг (в виде распределенных доз, введенных в форме суппозитория).

### *Внутривенные инфузии*

Непосредственно перед началом инфузии Вольтарен® следует развести в 100-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Оба раствора сначала нужно буферизацию раствором бикарбоната натрия (0,5 мл 8,4% раствора или 1 мл 4,2%). Использовать можно только прозрачные растворы. Если в растворе есть кристаллы или осадок, его применять нельзя.



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

Рекомендуемые альтернативные режимы дозирования препарата Вольтарен®, раствора для инъекций:

- для лечения умеренной и тяжелой послеоперационной боли 75 мг необходимо вводить непрерывно от 30 минут до 2 часов; в случае необходимости лечение можно повторить через несколько часов, но доза не должна превышать 150 мг в сутки;
- для профилактики послеоперационной боли через 15 мин - 1 час после хирургического вмешательства нужно ввести нагрузочную дозу 25-50 мг, после этого необходимо применить непрерывную инфузию примерно 5 мг / час до максимальной суточной дозы 150 мг.

### Особые группы пациентов

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

Для пациентов пожилого возраста коррекции начальной дозы, как правило, не требуется. Однако рекомендуется соблюдать осторожность, исходя из состояния пациентов, особенно это касается ослабленных пациентов пожилого возраста или лиц с низкой массой тела (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Педиатрическая популяция (младше 18 лет)*

Вольтарен® в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям и подросткам.

#### *Подтверждено сердечно-сосудистое заболевание или серьезные сердечно-сосудистые факторы риска*

Лечение препаратом Вольтарен® целом не рекомендуется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией или значительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний следует лечить препаратом Вольтарен® только после тщательной оценки и только в дозах до 100 мг в сутки при курсе лечения более 4 недель (см. Раздел «Особенности применения »).

#### *Почечная недостаточность*

Вольтарен® противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>; см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции почек не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Вольтарен® следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Печеночная недостаточность*

Вольтарен® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились, поэтому рекомендации по корректировке дозы сделать невозможно. Вольтарен® следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Вольтарен® в лекарственной форме раствора для инъекций противопоказан детям и подросткам.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

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

#### *Лечение*

Лечение острого отравления НПВП, включая диклофенак, состоит главным образом из поддерживающих мер и симптоматического лечения.

Поддерживающие меры и симптоматическое лечение необходимы для устранения таких осложнений как гипотензия, почечная недостаточность, судороги, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетение дыхания.

Особые меры, такие как форсированный диурез, диализ или гемоперфузия, не могут гарантировать выведение НПВП, включая диклофенак, вследствие их высокого связывания с белками плазмы крови и интенсивного метаболизма.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции на препарат указанные по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/1000$ ); редко ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/10000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Нижеприведенные побочные эффекты включают такие, которые связаны с введением препарата Вольтарен® в условиях краткосрочного и длительного применения.

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

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластической анемией), агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* редко - гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (включая артериальную гипотонию и шок); очень редко - ангионевротический отек (включая отек лица).

*Психические расстройства:* очень редко - дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность и другие психические расстройства.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение редко - сонливость, утомляемость; очень редко - парестезии, нарушения памяти, судороги, тревожность, тремор, асептический менингит, расстройство чувства вкуса, инсульт частота неизвестна - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение чувствительности, общее недомогание.

*Со стороны органа зрения:* очень редко - расстройство зрения, затуманивание зрения, диплопия; частота неизвестна - неврит зрительного нерва.

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

*Со стороны сердца:* нечасто \* - сердцебиение, боль в груди, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда. Частота отражает данные длительного лечения высокими дозами (150 мг / сут).

*Со стороны сосудистой системы:* часто - артериальная гипертензия; очень редко - артериальная гипотензия, васкулит.

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

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, уменьшение аппетита редко - гастрит, кишечные кровотечения, рвота с примесью крови, геморрагическая диарея, мелена, язва желудка или кишечника (с кровотечением или без, гастроинтестинальным стенозом или перфорацией (иногда с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к перитонита) ; очень редко - колит (включая геморрагический колит, ишемический колит и обострение язвенного колита или болезнь Крона), запор, стоматит, глоссит, расстройства со стороны пищевода, мембранные стриктуры кишечника, панкреатит.

*Гепатобилиарной системы:* часто - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит, желтуха, нарушение функции печени очень редко - молниеносный гепатит, гепатонекроз, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь, редко - крапивница очень редко - буллезная сыпь, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, потеря волос, реакция фоточувствительности, пурпура, аллергическая пурпура Шенлейна-Геноха, зуд.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - задержка жидкости, отек 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 в месте инъекции, затвердевания; редко - отек, некроз в месте инъекции; очень редко - абсцесс в месте инъекции.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко - импотенция.

Мета-анализ данных клинических исследований и фармакоэпидемиологического данные свидетельствуют о повышенном риске артериальных тромботических осложнений (например инфаркт миокарда или инсульт), связанный с применением диклофенака, в частности в высоких терапевтических дозах (150 мг в сутки) и при длительном применении (см. «Особенности применения»).

*Зрительные нарушения*

Такие зрительные нарушения, как ухудшение зрения, помутнение зрения и диплопия, является эффектами класса НПВП и, как правило, обратимы после отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом нарушений зрения является ингибирование синтеза простагландинов и других родственных соединений, которые, нарушая регуляцию ретинального кровотока, способствуют развитию визуальных нарушений. Если такие симптомы возникают во время применения диклофенака, необходимо провести офтальмологическое исследование для исключения других возможных причин.

### **Срок годности**

2 года.

Приготовленные растворы для инфузий подлежат немедленному использованию.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 3 мл в ампуле; по 5 ампул в коробке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лек Фармасьютикалс д.д.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).