

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 (например, варфарин), антитромбоцитарные средства (например, 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.

**Воздействие на сердечно-сосудистую систему (периферическая вазодилатация)**  
НПВП при использовании высоких доз и длительном приеме могут повысить риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений, включая инсульт и инфаркт миокарда.

Лечение препаратом Вольтарен® обычно не рекомендуется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (застойная сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий) или неконтролируемой артериальной гипертензией. При необходимости, препарат Вольтарен® Ретард назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или высокими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение) только после тщательной оценки и только в пределах суточных доз ≤ 100 мг в случае терапии длительностью более 4 недель.

Ввиду возможного повышения рисков со стороны сердечно-сосудистой системы в результате дозировки и продолжительности экспозиции, необходимо использовать минимальную эффективную дозу диклофенака в течение минимального периода. Требуется периодически проводить повторную оценку потребности в облегчении симптомов и ответа на проводимое лечение, в частности при продолжительности терапии более 4 недель. Пациенты должны быть проинформированы относительно риска возникновения тяжелых артериотромботических явлений (например, боль в груди, одышка, слабость, нарушение речи), которые могут возникнуть в любое время и без предупредительных симптомов. В этом случае пациентам следует незамедлительно обратиться к врачу.

**Влияние на гематологические показатели**

При назначении данного препарата на длительный период рекомендуется, как и для других НПВП, регулярный контроль показателей крови. Диклофенак, как и другие НПВП, может временно ингибировать агрегацию тромбоцитов, поэтому необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с нарушениями гемостаза.

**Кожные реакции**

При применении НПВП, включая препарат Вольтарен® Ретард, 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® Ретард следует отменить при первых проявлениях кожного высыпания, поражениях слизистой оболочки или любых других проявлениях гиперчувствительности.

**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.

**Влияние на печень**

В случае назначения препарата Вольтарен® Ретард пациентам с нарушением функции печени, необходимо обеспечить постоянное медицинское наблюдение за их состоянием в виду возможности его ухудшения. Во время применения препарата Вольтарен® Ретард, как и других НПВП, может повышаться уровень одного или нескольких печеночных ферментов. При длительной терапии препаратом Вольтарен® Ретард, как предупредительное мероприятие показано регулярное исследование функции печени. Если нарушения со стороны функциональных показателей печени сохраняются или усугубляются, 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® Ретард следует отменить. Необходимо иметь в виду, что течение гепатита при приеме препарата может проходить без протромбальных явлений. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вольтарен® Ретард 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 одновременно диуретики или препараты, которые существенно влияют на функцию почек, а также пациентам с существенным снижением выделительного объема жидкости по любой причине, например, в период до и после серьезных хирургических вмешательств. В этих случаях, во время применения препарата Вольтарен® Ретард рекомендуется в качестве предосторожности проводить регулярный контроль функции почек. Прекращение приема препарата обычно приводит к восстановлению функции почек до исходного уровня.

**Фертильность у женщин**

Применение препарата Вольтарен® Ретард 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 возможность отмены препарата Вольтарен® Ретард (см. раздел “Применение в период беременности или кормления грудью”).

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

Следующие виды взаимодействия наблюдались при применении препарата Вольтарен® Ретард и/или других доз и форм диклофенака.

**Ингибиторы CYP2C9.**

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака с ингибиторами CYP2C9 (такими, как вориконазол), которые могут привести к значительному увеличению максимальных концентраций в плазме крови и экспозиции к диклофенаку за счет ингибирования метаболизма диклофенака.

**Литий, Дигоксин.**

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

**Диуретические и антигипертензивные средства.**

Препарат Вольтарен® Ретард 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 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, и кортикостероиды.** Одновременное применение диклофенака и других системных НПВП или кортикостероидов может повысить риск кровотечений или перфорации желудочно-кишечного тракта. 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® Ретард на действие антикоагулянтов, имеются сообщения о повышении риска кровотечения у пациентов, принимавших одновременно препарат Вольтарен® Ретард и данные препараты.

Поэтому для уверенности, что изменения в дозировке антикоагулянтов не нужны, в случае такой комбинации лекарственных средств рекомендуется тщательное наблюдение за больными.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).**

Одновременное применение системных НПВП, включая диклофенак, и СИОЗС может повысить риск желудочно-кишечного кровотечения.

**Противодиабетические препараты.**

В клинических исследованиях установлено, что возможно одновременное применение препарата Вольтарен® Ретард и 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 сахаросжигающих препаратов во время применения препарата Вольтарен® Ретард. По этой причине рекомендовано контролировать уровень глюкозы крови в качестве предупредительной меры в течение одновременной 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 фенитоина.

**Метотрексат.**

Диклофенак может угнетать клиренс метотрексата в почечных каналах, 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.**

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у больных, принимавших одновременно производные хинолона 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.

**Гликозиды 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.

**Колестинол 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 колестинола/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® Ретард содержит диклофенак натрия, вещество нестероидной структуры, которое оказывает выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие. Основным механизмом действия диклофенака считается торможение биосинтеза простагландинов (циклооксигеназы). In vitro диклофенак натрия в концентрациях, эквивалентных тем, что достигаются при лечении пациентов, не угнетает биосинтез протеогликанов хрящевой ткани.

**Фармакокинетика.**

**Всасывание.** После приема внутрь таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и таблеток препарата Вольтарен® Ретард количество действующего вещества - диклофенак, которое высвобождается и абсорбируется, является одинаковым. Средняя максимальная концентрация диклофенака достигается через 4 часа и составляет  $0.508 \pm 0.185$  мкг/мл ( $0.5$  мкг/мл  $\equiv 1,6$  мкмоль/л) или  $0.4 \pm 0.18$  мкг/мл ( $0.4$  мкг/мл  $\equiv 1,25$  мкмоль/л) после приема 100 мг или 75 мг таблеток пролонгированного действия, соответственно. Таблетки препарата Вольтарен® Ретард 75 мг и 100 мг являются формами с модифицированным высвобождением, и концентрации диклофенака в плазме крови 13 нг/мл (40 нмоль/л) и 16 часов (для препарата Вольтарен® Ретард 75 мг) после приема. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

**Биодоступность.** Системная доступность диклофенака из таблеток пролонгированного действия составляет в среднем 82% от той, которая достигается при приеме аналогичной дозы кишечнорастворимых таблеток (возможно вследствие зависимости скорости высвобождения от метаболизма «первого прохождения»). В результате более медленного высвобождения максимальные концентрации в плазме крови ниже, чем при приеме эквивалентной дозы кишечнорастворимых таблеток.

После повторных приемов препарата показатели фармакокинетики не изменяются. В случае соблюдения рекомендованного интервала дозирования, аккумуляции препарата не наблюдалось.

Самые низкие концентрации препарата в плазме крови после приема препарата Вольтарен® Ретард 100 мг в день или 75 мг два раза в день составляют около 22 нг/мл или 25 нг/мл (70 нмоль/л или 80 нмоль/л) соответственно.

**Распределение.** 99,7% диклофенака связывается с белками 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 до 12 часов. Низкая концентрация диклофенака (100 нг/мл) была обнаружена в грудном молоке у одной кормящей матери. Общая концентрация вещества, попадающая в организм младенца, потребляющего грудное молоко, эквивалентна дозе 0,03 мг/кг/день.

**Биотрансформация.** Биотрансформация диклофенака происходит частично путем глюкуронизации исходной молекулы, но преимущественно за счет однократного и множественного гидроксилирования 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  $263 \pm 56$  мл/мин (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Конечный период полувыведения составляет 1-2 часа. Четыре из метаболитов, в том числе два активных, также имеют короткий период полувыведения из плазмы – 1-3 часа. Около 60% примененной дозы препарата выводится с мочой в виде глюкуроновых конъюгатов исходной молекулы и в виде метаболитов, большинство из которых представляют собой глюкуроновые конъюгаты. Менее 1% выводится в виде неизмененного соединения. Оставшаяся часть примененной 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 диклофенака 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 фармакокинетики диклофенака такие же, как у пациентов, не имеющих заболеваний печени.

**Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:**

Таблетки бледно-розовые, треугольной формы, двояковыпуклые, со скошенными краями, с надписью “ID” с одной стороны и “CG” – с другой, черными чернилами.

**Срок годности.**

3 года.

**Условия хранения.**

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в упаковке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

Новартис Фарма С. п. А.

**Место жительства**

ул. Провинциале Скито 131, 80058 г. Торре Аннунциата (провинция Неаполь), Италия

**Телефон**

02759510217

**Факс**

02759510218

**Сайт**

www.novartis.it

**Сайт**

www.novartis.com