

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Волтарен 25 mg стомашно-устойчиви таблетки
Voltaren 25 mg gastro-resistant tablets

Волтарен 50 mg стомашно-устойчиви таблетки
Voltaren 50 mg gastro-resistant tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20020736137

Разрешение №

BG/MA/MP - 67113-9, 15-11-2024

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е натриев-[о-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенил]-ацетат (=diclofenac sodium/диклофенак натрий).

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 25 mg или 50 mg диклофенак натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Волтарен 25 mg стомашно-устойчиви таблетки - жълти, кръгли, двойно-изпъкнали, със скосени ръбове, с гравирани надпис "CG" от едната страна и "BZ" от другата.

Волтарен 50 mg стомашно-устойчиви таблетки – светло кафяви, кръгли, двойно-изпъкнали, със скосени ръбове, с гравирани надпис "CG" от едната страна и "GT" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на:

- възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, ювенилен хроничен артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит и спондилартроза, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставни мекотъканни заболявания;
- подагрозна криза;
- посттравматична и постоперативна болка, възпаление или подуване, напр. след стоматологична или ортопедична операция;
- болезнени и/или възпалителни състояния в гинекологията, напр. първична дисменорея или аднексит;
- като допълнение при лечението на болезнени инфекции на ухото, носа или гърлото, напр. тонзилофарингит, отит. Спазвайки терапевтичните принципи, подлежащото заболяване трябва да се лекува със съответната терапия. Фебрилитет, сам по себе си, не е показание за приложение;

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Възрастни

Препоръчаната начална доза е 100 до 150 mg. При по-леки случаи, както и при продължителна употреба, обикновено са достатъчни 75 до 100 mg дневно.

Общата дневната доза трябва да бъде разпределена на 2 до 3 приема. За подтискане на нощната болка и предотвратяване на сутрешната скованост, лечението с таблетки през деня може да бъде комбинирано с прилагане на супозитории вечер преди лягане (до максимална дневна доза от 150 mg)

При първична дисменорея дневната доза трябва да бъде адаптирана индивидуално, и обичайно е 50 до 150 mg. При започване на лечението трябва да се приложат 50 до 100 mg и при необходимост, дозата да се повиши в течение на няколко менструални цикъла до максимално 200 mg/дневно. Лечението трябва да започне при поява на първите симптоми и в зависимост от оплакванията, да продължи няколко дни.

Специални групи пациенти

Педиатрична популация

При деца на/над 1-годишна възраст и подрастващи трябва да се прилагат 0,5 до 2 mg/kg телесно тегло дневно, в 2 до 3 отделни приема, в зависимост от тежестта на състоянието. За лечение на ювенилен хроничен артрит дневната доза може да се повиши до максимум 3 mg/kg, разпределени в няколко приема.

Не трябва да се превишава максималната дневна доза от 150 mg.

Поради високата доза Волтарен 50 mg стомашно-устойчиви таблетки не се препоръчва при деца и подрастващи под 14 години. При тези пациенти трябва да се прилага Волтарен 25 mg стомашно-устойчиви таблетки.

Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години)

Обикновено не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти в напреднала възраст. Въпреки това е необходимо повишено внимание поради основни медицински съображения, особено при немощни пациенти в старческа възраст или при тези с ниско телесно тегло (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или със значителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване

Обикновено лечението с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или неконтролирана хипертония не се препоръчва. При необходимост, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване трябва да бъдат лекувани с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки само след внимателна преценка и само с дози ≤ 100 mg дневно, когато лечението продължава за повече от 4 седмици (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Бъбречно увреждане

Волтарен стомашно-устойчиви таблетки е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност ($GFR < 15$ ml/min/1.73m²) (вж. т. 4.3 Противопоказания).

Тъй като не са провеждани специфични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане, не е необходимо извършването на специфични корекции на дозата. Необходимо е внимателно прилагането на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки на пациенти с бъбречно увреждане (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Чернодробно увреждане

Волтарен стомашно-устойчиви таблетки е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.3 Противопоказания).

Тъй като не са провеждани специфични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, не е необходимо извършването на специфични корекции на дозата. Необходимо е внимание при прилагането на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност, за предпочитане преди храна и не трябва да бъдат раздробявани или дъвкани.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).
- Анамнеза за кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация, свързани с предходно лечение с НСПВС. Активна или повторна поява на пептична язва/кървене (два или повече отделни доказани епизода на язва или кървене).
- Последния триместър от бременността (вж. т. 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).
- Чернодробна недостатъчност.
- Бъбречна недостатъчност ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- Тежка сърдечна недостатъчност (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдова болест.
- Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), Волтарен стомашно-устойчиви таблетки е противопоказан и при пациенти, при които употребата на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС може да предизвика пристъпи на астма, ангиоедем, уртикария или остър ринит (напр. НСПВС-индуцирани реакции на кръстосана реактивност) (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вж. точка 4.2 и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Волтарен стомашно-устойчиви таблетки съдържат лактоза и във връзка с това не се препоръчват при пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Стомашно-чревни ефекти

При всички НСПВС, включително и при диклофенак, са съобщавани случаи на кървене от стомашно-чревния тракт, язви или перфорация, които могат да бъдат фатални и могат да настъпят на всеки етап от лечението, със или без предупредителни симптоми или данни за анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти. Последствията са по-тежки при пациенти в напреднала възраст. Ако при пациенти, лекувани с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки, се наблюдава кървене от стомашно-чревния тракт или се образува язва, приема на лекарството трябва да се прекъсне.



Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се налага строг медицински контрол, и е необходимо специално внимание, когато Волтарен стомашно-устойчиви таблетки се предписва на пациенти със симптоми указващи стомашно-чревни нарушения или с анамнестични данни, предполагащи язва на стомаха или червата, кървене или перфорация (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Рискът за кървене от стомашно-чревния тракт е по-висок при покачване на дозата на НСПВС и при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кървене или перфорация. При пациенти в напреднала възраст има по-голям риск от по-честа поява на нежелани реакции при лечение с НСПВС, особено на кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация, които могат да бъдат фатални.

НСПВС, включително диклофенак, може да са свързани с увеличен риск от изтичане от стомашно-чревна анастомоза. Препоръчва се внимателно медицинско наблюдение и повишено внимание при употребата на диклофенак след стомашно-чревна хирургична интервенция.

За намаляване на риска от токсичност за стомашно-чревния тракт при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кървене или перфорация и при пациенти в напреднала възраст, лечението трябва да се започва и поддържа с най-малката ефективна доза.

При тези пациенти, а също и при пациенти имащи едновременно нужда от лекарства съдържащи ниски дози ацетилсалицилова киселина (ASA) или други продукти, за които е възможно да увеличат риска за стомашно-чревния тракт, трябва да се има в предвид комбинирана терапия с протективни продукти (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациенти с анамнеза за токсични прояви от страна на стомашно-чревния тракт, особено пациенти в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни, симптоми от страна на корема (особено кървене). Препоръчва се внимателно приложение при пациенти получаващи едновременно продукти, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като системни кортикостероиди, антикоагуланти, анти-тромботични продукти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. т. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Необходим е строг медицински контрол и внимание при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn, тъй като състоянието им може да се влоши (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Хепатобилиарни ефекти

Необходим е строг медицински контрол, когато се предписва Волтарен стомашно-устойчиви таблетки на пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като състоянието им може да се влоши.

Както и при другите НСПВС, включително диклофенак, могат да се повишат стойностите на един или повече чернодробни ензими. Като предпазна мярка при продължително лечение с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки (напр. под формата на таблетки или супозитории) е необходимо периодично да се следи чернодробната функция. Ако стойностите на чернодробните показатели продължават да бъдат извън нормата или се покачват в по-голяма степен, ако се появят признаци или симптоми на чернодробно заболяване или ако настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), приложението на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи при употребата на диклофенак и без продромални симптоми.

Повишено внимание е необходимо при употреба на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки от пациенти с чернодробна порфирия, поради възможността той да отключи пристъп на заболяването.

Бъбречни ефекти

Тъй като са докладвани случаи на задържане на течности и отоци по време на лечение с НСПВС, включително диклофенак, необходимо е особено внимание при пациенти с увредена бъбречна или бъбречна функция, с анамнеза за хипертония, пациенти в напреднала възраст, пациенти



едновременно приемащи диуретици или продукти, които могат сериозно да повлияят бъбречната функция, както и при пациентите със съществено намаляване на екстрацелуларния обем, независимо от причината, напр. преди и след големи хирургични интервенции (вж. т. 4.3 Противопоказания). В тези случаи, като предпазна мярка при употреба на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Спирането на терапията обикновено се последва от възстановяване на изходното състояние.

Кожни ефекти

Тежки кожни реакции, някои от които фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза са съобщавани много рядко във връзка с прима на НСПВС, в това число и Волтарен стомашно-устойчиви таблетки, (вж. т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Изглежда, че най-високият риск за пациентите да имат тези реакции е рано в хода на лечението, в повечето случаи началото на реакцията настъпва в първия месец. Приемът на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки трябва да се преустанови при първите прояви на кожен обрив, лигавични лезии или каквито и да било други прояви на свръхчувствителност.

Както при другите НСПВС, в редки случаи при лечение с диклофенак могат да настъпят алергични реакции, включително анафилактични/анафилктоидни реакции, без предходна експозиция на лекарството. Реакциите на свръхчувствителност може също така да прогресират до синдром на Копли - сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на такива реакции може да включват болка в гърдите, която възниква във връзка с алергична реакция към диклофенак.

Сърдечно-съдови ефекти

Лечението с НСПВС, включително диклофенак, особено във високи дози и при продължително лечение, може да бъде свързано с леко повишен риск от сериозни сърдечно-съдови тромботични събития (включително инфаркт на миокарда и инсулт).

Обикновено лечението с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии) или неконтролирана хипертония не се препоръчва. При необходимост, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или значителни рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване трябва да бъдат лекувани с Волтарен стомашно-устойчиви таблетки само след внимателна преценка и само с дози ≤ 100 mg дневно, когато лечението продължи за повече от 4 седмици (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Необходимостта на пациента от симптоматично облекчение и отговора към терапията, трябва периодично да се преоценяват, особено когато лечението продължава за повече от 4 седмици. Пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на сериозни атеротромботични събития (напр. гръдна болка, недостиг на въздух, слабост, неясен говор), които могат да възникнат внезапно. В случай на подобно събитие, пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекар незабавно.

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно) и при продължително приложение може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт, инсульт) (вижте т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Необходимо е внимателно обмисляне при лечението с диклофенак на пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест.



Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка. Тъй като сърдечно-съдовият риск при диклофенак може да нарасне с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се прилага най-ниската ефективна дневна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.

Хематологични ефекти

При продължителна употреба на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки както при останалите НСПВС е препоръчително, редовно да се проследява кръвната картина.

Както останалите НСПВС, Волтарен стомашно-устойчиви таблетки може временно да подтисне агрегацията на тромбоцитите. Пациентите с нарушения в кръвосъсирването трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Съпътстваща астма

При пациентите с астма, в сравнение с другите пациенти, са по-чести сезонните алергични ринити, отокът на носната лигавица (т.нар. носни полипи), хронични обструктивни белодробни заболявания или хронични инфекции на дихателните пътища (особено, ако са свързани със симптоми подобни на алергичен ринит), реакции спрямо НСПВС като екзацербация на астмата (т. нар. непоносимост към аналгетици/ аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария. Поради това при тези пациенти са необходими специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това се отнася също така и за пациенти алергични към други субстанции, напр. кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години)

Особено внимание е необходимо при пациенти в напреднала възраст поради основни медицински съображения, особено при немощни пациенти или при такива с ниско телесно тегло.

Взаимодействие с НСПВС

Трябва да се избягва едновременното приложение на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки със системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 поради възможността от нежелани ефекти (вж. т. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Маскиране признаците на инфекции

Подобно на останалите НСПВС, поради фармакодинамичните си свойства Волтарен стомашно-устойчиви таблетки може да маскира признаците и симптомите на инфекции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изброените по-долу взаимодействия включват наблюдаваните при Волтарен стомашно-устойчиви таблетки стомашно-устойчиви таблетки и/или други лекарствени форми на диклофенак.

Наблюдавани взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание

СУР2С9 инхибитори: Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и СУР2С9 инхибитори (като сулфинпразон и вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на пиковите плазмени концентрации и експозицията на диклофенак.

Литий: при едновременно приложение с литий, диклофенак може да повиши плазмените концентрации на лития. Препоръчва се проследяване на серумните нива на лития.

Дигоксин: при едновременно приложение диклофенак може да повиши плазмените концентрации на дигоксина. Препоръчва се проследяване на серумните нива на дигоксина.



Диуретици и антихипертензивни лекарства: Както при останалите НСПВС, едновременното приложение на диклофенак с диуретици или антихипертензивни лекарства (напр. бета блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) може да намали антихипертензивният им ефект. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание и пациентите, най-вече тези в напреднала възраст, периодично трябва да проследяват стойностите на артериалното си налягане. Поради повишения риск от нефротоксичност (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) пациентите трябва да бъдат добре хидратирани, и да им бъде проследявана бъбречната функция при започване на комбинирано лечение с диуретици и АСЕ инхибитори, както и периодично след това.

Циклоспорин и такролимус: Както останалите НСПВС, диклофенак може да повиши нефротоксичността на циклоспорин и такролимус поради повлияване на бъбречните простагландини. Поради това той трябва да се прилага в по-ниски дози отколкото при пациенти, които не приемат циклоспорин или такролимус.

Лекарства, причиняващи хиперкалиемия: Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, циклоспорин, такролимус или триметоприм може да бъде свързано с повишени серумни нива на калий, които следва да се проследяват често (вж т. 4.5 Специални предупреждения и предпазни мерки за при употреба).

Хинолонови антибактериални лекарства: Съобщени са изолирани случаи на гърчове, които може да са били предизвикани от едновременното приложение на хинолони и НСПВС.

Очаквани взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание

Други НСПВС и кортикостероиди: Едновременното приложение на диклофенак с други системни НСПВС или кортикостероиди може да повиши честотата на нежеланите стомашно-чревни лекарствени реакции (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Антикоагуланти и антитромбоцитни лекарствени продукти: Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене (вж. т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): Едновременното приложение на системни НСПВС, включително диклофенак, и SSRIs може да увеличи риска от кървене от стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Антидиабетни лекарствени продукти: Клиничните проучвания показват, че диклофенак може да се прилага едновременно с перорални антидиабетни лекарства, без да повлиява техният клиничен ефект. В хода на лечение с диклофенак, обаче, се съобщава за изолирани случаи на хипогликемия и хипергликемия, налагащи промени в дозата на антидиабетните продукти. Във връзка с това, като предпазна мярка, се препоръчва наблюдение на нивата на кръвната захар по време на едновременно приложение на двата препарата.

Има изолирани съобщения за метаболитна ацидоза, когато диклофенак се прилага едновременно с метформин, особено при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане.

Метотрексат: диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като така повишава нивата на метотрексат. Повишено внимание е необходимо при приложение на НСПВС, включително диклофенак, в срок по-малък от 24 часа преди или след лечение с метотрексат.



метотрексат, поради възможността за повишаване на плазмената концентрация на метотрексат и увеличаване на токсичността му.

Фенитоин: Препоръчва се мониториране плазмената концентрация на фенитоин при едновременната му употреба с диклофенак, поради очаквано увеличение на експозицията на фениторин.

Колестипол и холестирамин: Тези вещества може да предизвикат забавяне или намаляване на усвояването на диклофенак. Поради това се препоръчва приложение на диклофенак най-малко един час преди или 4-6 часа след прилагане на колестипол/холестирамин.

CYP2C9 индуктори: Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и CYP2C9 индуктори (като рифампицин), което може да доведе до значително намаляване на плазмените концентрации и експозицията на диклофенак.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Обобщение на риска

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или развитието на ембриона или плода. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастросхизис след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в началото на бременността. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации се повишава от >1%, до приблизително 1,5%. Доказано е, че диклофенак преминава плацентарната бариера при хора. Употребата на НСПВС, включително диклофенак, може да причини инхибиране на маточните контракции, преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса и нарушение на бъбречната функция на фетуса, водещо до олигохидрамнион.

При проучвания върху репродуктивността при животни не са наблюдавани доказателства за тератогенност при мишки, плъхове или зайци, на които е даван диклофенак ежедневно по време на периода на органогенеза в дози съответно до приблизително 0,41, 0,41 и 0,81 пъти максималната препоръчителна доза Волтарен при хора (maximum recommended human dose (MRHD)), въпреки наличието на токсичност за майката и плода.

Смята се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на лечението. При животни, приложението на инхибитори на простагландиновия синтез може да доведе до увеличена пред-и пост имплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност.

В допълнение се съобщава за увеличен брой различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез по време на бременността.

Клинични съображения

Нежелани лекарствени реакции при фетуса

Преждевременно затваряне дуктус артериозус на фетуса

Както при другите НСПВС, употребата на диклофенак по време на третия триместър от бременността е противопоказана поради възможността от преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса (вж. т. 4.3 Противопоказания).

Олигохидрамнион/нарушена бъбречна функция на фетуса

Риск от нарушение на бъбречната функция на фетуса с последващ олигохидрамнион, наблюдаван при употреба на НСПВС (вкл. диклофенак) от 20-та седмица на бременността на бременна



От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на НСПВС (вкл. диклофенак) може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. Също така има съобщения за стесняване на дуктус артериозус след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Поради това диклофенак не трябва да се приема през първия и втория триместър от бременността, освен ако не е крайно необходимо. В случай, че диклофенак се приема от жена, която се опитва да забременее или по време на първия и втория триместър от бременността, трябва да се прилага възможно най-ниската доза за най-кратък период. След експозиция на диклофенак в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и стесняване на дуктус артериозус. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на дуктус артериозус.

По време на третия триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- сърдечно-пулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- нарушена бъбречна функция (вж. по-горе).

Могат да изложат майката и зародиша в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене и съсирване, които може да се проявят дори и при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавено или продължително раждане.

Следователно употребата на диклофенак по време на третия триместър от бременността е противопоказана.

Раждане

Няма проучвания за ефектите на Волтарен по време на раждане. Както при други НСПВС, употребата на диклофенак по време на третия триместър на бременността е противопоказана поради възможността от инхибиране на маточните контракции (вж. т. 4.3 Противопоказания). При проучвания върху животни, НСПВС, включително диклофенак, инхибират простагландиновия синтез, причиняват забавено раждане и увеличават честотата на мъртво раждане.

Данни

Данни при хора

Преждевременно затваряне дуктус артериозус на фетуса

Публикуваната литература съобщава, че употребата на НСПВС през третия триместър на бременността може да причини преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса.

Олигохидрамнион/нарушена бъбречна функция на фетуса

Публикуваните проучвания и постмаркетинговите доклади описват употреба на НСПВС от майката около 20-ата гестационна седмица или по-късно по време на бременността, свързана с нарушение на бъбречната функция на фетуса, водещо до олигохидрамнион. Тези нежелани резултати се наблюдават средно след дни до седмици на лечение, въпреки че рядко се съобщава за олигохидрамнион и 48 часа след започване на НСПВС. В много случаи, но не във всички, намаляването на амниотичната течност е временно и обратимо след преустановяване на лечението.

Данни при животни

Проучвания върху репродуктивността и развитието при животни показват, че прилагането на диклофенак по време на органогенезата не предизвиква тератогенност, въпреки индуцирането на токсичност за майката и фетуса при мишки при перорални дози до 20 mg/kg/ден (0,41 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) за Волтарен, 200 mg/ден, на базата на сравнение на телесната повърхност (BSA)) и при плъхове и зайци при перорални дози до 10 mg/kg/ден (съответно 0,41 и 0,81 пъти MRHD на базата на сравнение на BSA).



В проучване, при което на бременни плъхове са прилагани перорално 2 или 4 mg/kg диклофенак (0,08 и 0,16 пъти MRHD въз основа на BSA) от гестационен ден 15 до 21-ия ден на кърмене, е отбелязана значителна смъртност на майките (причинена от стомашно-чревни язви и перитонит). Тези токсични за майката дози са свързани с дистокия, увеличена продължителност на бременността, вътрематочно забавяне на растежа и намалена преживяемост на плода.

Приложението на НСПВС (включително диклофенак) потиска овулацията при зайци и имплантацията и плацентацията при плъхове и води до преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса.

Кърмене

Обобщение на риска

Като и други НСПВС, диклофенак, преминава в кърмата в малки количества. Поради това Волтарен стомашно-устойчиви таблетки, не трябва да се приема по време на кърмене, за да се избегнат нежеланите лекарствени ефекти за кърмачето.

Данни при хора

Диклофенак е бил открит в ниска концентрация (100 ng/ml) в кърмата на една майка лекувана перорално със 150 mg/ден сол на диклофенак. Очакваното количество, приемано от кърмачето с кърмата е еквивалентно на доза от 0,03 mg/kg/дневно.

Фертилитет

Фертилитет при жени

Както и другите НСПВС, приложението на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки може да увреди женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които правят опити да забременеят. При жени, които имат трудности при забременяването или се изследват за безплодие, трябва да се обсъди прекратяване на употребата на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки.

Фертилитет при мъже

Няма данни при хора за ефекта на Волтарен върху фертилитета на мъже. Диклофенак, приложен в доза 4 mg/kg/ден на мъжки и женски плъхове (приблизително 0,16 пъти MRHD въз основа на сравнение на телесната повърхност (body surface area (BSA))), не повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които имат зрителни нарушения, чувстват замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат Волтарен стомашно-устойчиви таблетки, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните от клиничните проучвания и епидемиологичните данни еднакво сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт), свързани с употребата на диклофенак, особено при висока доза (150 mg дневно) и при продължително лечение (вж. т. 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са докладвани при клинични изпитвания и/или от спонтанни съобщения или литературни източници и са изброени съгласно MedDRA – диклофенак – диклофенак органи класове. Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като е



използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Изброените по-долу нежелани лекарствени ефекти, включват тези съобщавани при употребата на Волтарен стомашно-устойчиви таблетки и/или други лекарствени форми на диклофенак както при краткосрочна така и при продължителна употреба.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза.
Нарушения на имунната система	
Редки:	Свърхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (вкл. хипотония и шок).
Много редки:	Ангиедем (вкл. лицев едем).
Психични нарушения	
Много редки:	Дезориентация, депресия, безсъние, нощни кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие, замаяност.
Редки:	Сънливост
Много редки:	Парестезии, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, промяна във вкуса (дисгеузия), мозъчно-съдов инцидент
Нарушения на очите	
Много редки:	Нарушение на зрението, замъглено виждане, диплопия.
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Световъртеж
Много редки:	Влошен слух, тинитус.
Сърдечни нарушения	
Нечести: *	Инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, палпитации, гръдна болка
С неизвестна честота:	Синдром на Kounis
Съдови нарушения:	
Много редки:	Хипертония, васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	
Редки:	Астма (вкл. задух)
Много редки:	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, гръдна болка, флатуленция, намален апетит



Редки:	Гастрит, кървене от стомашно-чревния тракт, хематемеза, мелена, кървава диария, стомашна или чревна язва с или без кървене или перфорация.
Много редки:	Колит (вкл. хеморагичен колит и екзацербации на улцерозен колит или болест на Crohn), запек, стоматит (вкл. улцерозен стоматит), глосит, нарушения на хранопровода, диафрагма-подобни стеснения на червата, панкреатит.
С неизвестна честота:	Исхемичен колит
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Увеличение стойностите на трансаминазите.
Редки:	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения.
Много редки:	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Обрив.
Редки:	Уртикария.
Много редки:	Булозен дерматит, екзема, еритем, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ексфолиативен дерматит, косопад, реакции на фоточувствителност, пурпура, пурпура на Schonlein-Henoch, сърбеж.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки:	Остро бъбречно увреждане (остра бъбречна недостатъчност), хематурия, протеинурия, нефрозен синдром, тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Редки:	Оток

* Честотата отразява данни от продължително лечение с високи дози (150 mg дневно).

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Атеротромботични събития

Фармакоепидемиологичните данни и тези от мета-анализа сочат за леко повишаване на риска от атеротромботични събития (например инфаркт на миокарда) свързани с употребата на диклофенак, особено при високи дози (150 mg дневно) и по време на продължително лечение (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Визуални ефекти

Визуалните смущения като зрително увреждане, замъглено зрение или диплопия изглеждат ефекти на класа на НСПВС и обикновено са обратими при преустановяване на лечението.

Вероятният механизъм за зрителни смущения е инхибирането на синтеза на простагландини и други свързани съединения, които променят регулирането на кръвния ток на ретината, което води до потенциални промени в зрението. Ако такива симптоми се проявят по време на лечението с диклофенак е добре да се обмисли офталмологичното изследване, за да се изключат други причини.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма типична клинична картина, асоциирана с предозиране на диклофенак. Предозирането може да предизвика симптоми като: повръщане, стомашно-чревно кървене, диария, замаяност, тинитус или гърчове. В случай на значимо отравяне е възможно да настъпят остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Терапевтични мерки

Лечението на остро отравяне с НСПВС, включително диклофенак, се изразява главно в поддържащи мерки и симптоматично лечение. За усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и подтискане на дишането се прилагат поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Малко вероятно е специални мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия да помогнат за елиминиране на НСПВС, включително диклофенак, тъй като степента на тяхното свързване с протеините е висока и метаболизмът им е екстензивен.

Може да се обсъжда приложението на активен въглен при поглъщане на потенциално токсична свръхдоза, и стомашно почистване (напр. предизвикване на повръщане, стомашна промивка) при поглъщане на потенциално животозастрашаваща доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни, производни на оцетната киселина и сродни вещества (АТС код: M01A B05).

Механизъм на действие

Волтарен стомашно-устойчиви таблетки съдържа диклофенак натрий, нестероидно вещество с изразени антиревматични, противовъзпалителни, аналгетични и анти-пиретични свойства. За основен механизъм на действие се счита инхибирането на простагландиновата синтеза, което е демонстрирано експериментално. Простагландините играят основна роля в процесите на възпаление, болка и повишаване на температурата.

In vitro диклофенак натрий не подтиска биосинтезата на протеоглигани в хрущяла в концентрация, еквивалентни на тези, достигнати при хора.



Фармакодинамични ефекти

При ревматични заболявания противовъзпалителните и аналгетични свойства на диклофенак предизвикват значително облекчение на симптомите и признаците, като болка при покой, болка при движение, сутрешна скованост и отока в ставите, и водят до функционално подобрене.

При пост-травматични и постоперативни възпалителни състояния диклофенак бързо успокоява спонтанната болка и болката при движение и намалява подуването при възпаление и отока на раната.

В клинични проучвания, също така е установено, че Волтарен стомашно-устойчиви таблетки притежава изразен аналгетичен ефект при умерена до тежка болка от неревматичен произход. Клинични изследвания показват също, че при първична дисменорея Волтарен стомашно-устойчиви таблетки има способността да успокоява болката и да намалява степента на кървене.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Диклофенак се абсорбира напълно от стомашно-устойчивите таблетки след преминаването им през стомаха. Въпреки, че абсорбцията е бърза, нейното начало може да бъде забавено от стомашно-устойчивото покритие на таблетките.

Средната максимална плазмена концентрация от 1,5 µg/ml (5 µmol/l) се достига средно 2 часа след приемане на една таблетка от 50 mg.

Преминаването на таблетките през стомаха е забавено при приемане по време на или след хранене в сравнение с прием на гладно, но количеството абсорбиран диклофенак остава същото.

Около половината от перорално или ректално приетия диклофенак се метаболизира по време на първото преминаване през черния дроб ("first pass" ефект) и затова площта под концентрационната крива (AUC) е около два пъти по-малка, в сравнение с тази след парентерално приложение на еквивалентна доза.

Фармакокинетиката не се променя след многократно приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчаните дозови интервали.

Плазмените концентрации, достигнати при деца при приложение на еквивалентни дози (mg/kg телесно тегло) са подобни на тези при възрастни.

Разпределение

99,7% от диклофенак се свързва със серумните протеини, главно с албумина (99,4%). Установеният обем на разпределение се изчислява на 0,12-0,17 l/kg.

Диклофенак преминава в синовиалната течност, където максимални концентрации се установяват 2-4 часа след достигане на пиковите плазмени нива. Елиминационният полуживот от синовиалната течност е 3-6 часа. Два часа след достигане на пикови плазмени нива, концентрацията на активното вещество е вече по-висока в синовиалната течност в сравнение с плазмата и остава такава до 12 часа.

Биотрансформация/ метаболизъм

Биотрансформацията на диклофенак се извършва частично чрез глюкурониране на интактната молекула, но главно чрез единично или многократно хидроксилиране или метоксилиране, резултат на което се получават няколко фенолови метаболита (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 3',4'-dihydroxy-, 4',5-hydroxy-, и 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), повечето от които се конвертират



глюкуронови конюгати. Два от тези фенолови метаболита са биологично активни, но в много по-малка степен от диклофенак.

Елиминиране

Тоталния системен клирънс на диклофенак от плазмата е 263 ± 56 ml/min (средна стойност $\pm$ SD). Крайният полуживот в плазмата е 1-2 часа. Четири от метаболитите, включително двата активни, също имат кратък плазмен полуживот от 1 до 3 часа. Един от метаболитите, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, има много по-дълъг плазмен полуживот. Този метаболит, обаче, е практически неактивен.

Около 60% от приетата доза се излъчва с урината като глюкуронови конюгати на интактната молекула и като метаболити, повечето от които също се превръщат в глюкуронови конюгати. По-малко от 1% се излъчва като непроменено вещество. Останалата част от дозата се елиминира под формата на метаболити чрез жлъчния сок в изпражненията.

Линейност/ нелинейност

Резорбираното количество е в линейна зависимост от големината на приложената доза.

Специални групи пациенти

Не са наблюдавани значими различия в резорбцията, метаболизма или излъчването на медикамента в зависимост от възрастта.

При пациенти, страдащи от нарушение на бъбречната функция, от кинетиката на единична доза не могат да се направят изводи за кумулиране на непроменено активно вещество, при използване на обичайните терапевтични схеми. При креатининов клирънс по-малък от 10 ml/min изчисленото равновесно състояние на плазмените нива на хидрокси-метаболитите е около 4 пъти по-висок отколкото при нормалните пациенти. В тези случаи обаче, метаболитите се елиминират чрез жлъчката.

При пациенти с хроничен хепатит или компенсирана чернодробна цироза кинетиката и метаболизма на диклофенак са същите, както при пациенти без чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проучвания за токсичност с единична и повтарящи се дози, както и от проучванията за генотоксичност, мутагенност и канцерогенност с диклофенак не показват риск за хората при определената терапевтична доза.

За повече информация вижте точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетките от 25 mg и 50 mg: колоиден безводен силика гел, лактоза монохидрат, царевично нишесте, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон, микрокристална целулоза, матнезиев стеарат.

Обвивка за таблетките от 25 mg: хидромелоза, жълт железен оксид (E 172), макроголдиглицерол хидроксистеарат, полиоксиетилен 40 хидрогенирано рициново масло, пречистен талк, диоксид (E 171), кополимер на метакрилова киселина, макрогол 8000, симетикон.

Обвивка за таблетките от 50 mg: хидромелоза, жълт железен оксид (E 172), макроголдиглицерол хидроксистеарат, полиоксиетилен 40 хидрогенирано рициново масло, пречистен талк, диоксид.



диоксид (Е 171), кополимер на метакрилова киселина, макрогол 8000, симетикон, червен железен оксид (Е 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Волтарен стомашно-устойчиви таблетки стомашно-устойчиви таблетки трябва да се съхраняват на места недостъпни за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

25 mg стомашно-устойчиви таблетки x 30

50 mg стомашно-устойчиви таблетки x 20

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020736 (25 mg стомашно-устойчиви таблетки)

20020737 (50 mg стомашно-устойчиви таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

20 март 1978 г. (25 mg стомашно-устойчиви таблетки)

16 февруари 1981 г. (50 mg стомашно-устойчиви таблетки)

Дата на последно подновяване: 27 септември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

