

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VOLTAREN® 75 mg/3 ml solution for injection / ВОЛТАРЕН 75 mg/3 ml инжекционен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Всяка ампула VOLTAREN® от 3 ml съдържа 75 mg диклофенак натрий.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания****Интрамускулна инжекция**

Лечение на:

- пристъпи на възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит и спондилартроза, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставни мекотъканни заболявания;
- подагрозна криза;
- бъбречна и жлъчна колика;
- посттравматична и постоперативна болка, възпаление или подуване;
- болезнени и/или възпалителни състояния в гинекологията, напр. първична дисменорея или аднексит;
- тежки пристъпи на мигрена;

**Интравенозна инфузия**

- Лечение или профилактика на постоперативна болка в болнични условия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение****Дозировка**

Препоръчва се дозата да бъде индивидуално съобразена и възможно най-ниската доза да бъде прилагана за възможно най-кратък период от време.

**Възрастни**

VOLTAREN® инжекционен разтвор не трябва да се прилага повече от 2 дни; при необходимост лечението може да се продължи с VOLTAREN® таблетки или супозитории.

**Специални групи пациенти****Педиатрична популация**

Поради високата доза VOLTAREN® инжекционен разтвор не е подходящ за деца и подрастващи.

#### **Пациенти в напреднала възраст (Пациенти на 65 или повече години)**

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти в напреднала възраст (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Бъбречно увреждане**

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с бъбречно увреждане (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Чернодробно увреждане**

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с чернодробно увреждане (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Начин на приложение**

##### **Интрамускулни инжекции**

За да се избегне засягане на нерви или други тъкани в мястото на инжектиране, трябва да се спазват следните препоръки:

В повечето случаи дозата е една ампула от 75 mg дневно, приложена дълбоко интраглютеално в горния външен квадрант на глутеуса. При тежки случаи (напр. колики) дневната доза може по изключение да се повиши на две инжекции от 75 mg, разделени с интервал от няколко часа (по една във всеки глутеус). Друга възможност е приложението на една ампула от 75 mg да се комбинира с други лекарствени форми на VOLTAREN® (напр. таблетки, супозитории) до максимална дневна дозировка от 150 mg.

При пристъпи на мигрена клиничният опит е ограничен и се прилага начална доза от една ампула от 75 mg, приложена възможно най-бързо след началото на пристъпа, последвана при необходимост от супозитории до 100 mg в рамките на същия ден. Общата доза не трябва да надвишава 175 mg през първия ден.

##### **Интравенозни инфузии**

VOLTAREN® инжекционен разтвор не трябва да се прилага като болусни интравенозни инжекции.

Непосредствено преди инфузия VOLTAREN® инжекционен разтвор трябва да се разреди с 0,9% физиологичен разтвор или 5% глюкоза, буферирана с натриев бикарбонат според инструкциите, описани в раздел 6.6 Инструкции за употреба.

Препоръчват се два алтернативни режима на дозиране на VOLTAREN® инжекционен разтвор.

При *лечение* на средно тежка до тежка постоперативна болка, трябва да се приложат 75 mg за период от 30 минути до 2 часа. При необходимост, същата доза може да се приложи отново след няколко часа, но общата дозата не трябва да надвишава 150 mg за период от 24 часа.

За *профилактика* на постоперативна болка след операцията трябва да се приложи натоварваща доза от 25 mg – 50 mg за 15 минути до 1 час, последвана от непрекъснатата инфузия от около 5 mg на час до максимална дневна доза от 150 mg.

#### **4.3 Противопоказания**

- Известна свръхчувствителност към активното вещество, натриев метабисулфит 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).



- Последния триместър от бременността (вж. точка 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене).
- Тежка чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), VOLTAREN® е противопоказан при пациенти, при които пристъпите на астма, уртикария или остър ринит се провокират от ацетилсалицилова киселина или други НСПВС (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).

Инжекционният разтвор на диклофенак натрий, не трябва да се прилага при недоносени бебета или новородени. Бензиловият алкохол може да предизвика токсични и анафилактични реакции при бебета и деца до 3 години.

##### 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 VOLTAREN® настъпи кървене от стомашно-чревния тракт или се образува язва, приема на лекарството трябва да се преустанови.

Както при всички НСПВС, включително диклофенак, се налага строг медицински контрол, и е необходимо специално внимание, когато VOLTAREN® се предписва на пациенти със симптоми указващи стомашно-чревни нарушения или с анамнестични данни, предполагащи язва на стомаха или червата, кървене или перфорация (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Риска 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.

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)/аспирин 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. точка 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 Стоhn, тъй като състоянието им може да се влоши (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### **Чернодробни ефекти**

Необходим е строг медицински контрол, когато се предписва VOLTAREN® 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 VOLTAREN® (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 VOLTAREN® трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи при употребата на диклофенак и без продромални симптоми.

Повишено внимание е необходимо при употреба на VOLTAREN® 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, е необходимо особено внимание при пациенти с увредена сърдечна 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. точка 4.3. Противопоказания). В тези случаи, като предпазна мярка при употреба на VOLTAREN® 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 VOLTAREN®, (вж. 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 VOLTAREN® 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/анафилactoидни реакции, без предходна експозиция на лекарството.

#### **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). За да се сведе до минимум потенциалния риск от нежелани сърдечно-съдови събития при пациенти, приемащи НСПВС, особено при тези със сърдечно-съдови рискови фактори, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок.



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 или инсулт) (вижте т. 4.4).

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

#### **Хематологични ефекти**

При продължителна употреба на VOLTAREN® както при останалите НСПВС е препоръчително, редовно да се проследява кръвната картина .

Както останалите НСПВС, VOLTAREN® 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.

Специално внимание е необходимо при парентералното приложение на VOLTAREN®, при пациенти с бронхиална астма, защото симптомите може да екзацербират.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Особено внимание е необходимо при пациенти в напреднала възраст поради основни медицински съображения. При тези пациенти, както и при пациентите с ниско телесно тегло, се препоръчва употреба на най-ниската ефективна доза.

#### **Взаимодействие с НСПВС**

Трябва да се избягва едновременното приложение на VOLTAREN® 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).

#### **Специални помощни вещества**

Натриевият метабисулфит, който се съдържа в разтвора за инжекции, може да причини единични тежки случаи на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

#### **Маскиране признаците на инфекции**



Подобно на останалите НСПВС, поради фармакодинамичните си свойства VOLTAREN® 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 VOLTAREN® инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми на диклофенак.

##### Наблюдавани взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание

**Мощни CYP2C9 инхибитори:** Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на диклофенак и мощни CYP2C9 инхибитори (вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на пиковите плазмени концентрации и експозицията на диклофенак поради инхибиране на неговия метаболизъм.

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

**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 (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки 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 антитромботични лекарствени продукти:** Необходимо е повишено внимание при едновременната им употреба, тъй като може да се повиши риска от кървене (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Въпреки, че проучвания не сочат, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има единични



съобщения за повишен риск от кървене при пациенти, приемащи едновременно диклофенак и антикоагуланти. Поради това се препоръчва стриктно проследяване на тези 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.

**Метотрексат:** диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като 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, поради възможността за повишаване на плазмената концентрация на метотрексат и увеличаване на токсичността му.

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Няма достатъчно данни, за да се направят конкретни препоръки за лечение на жени с детероден потенциал.

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на диклофенак при бременни жени. Затова VOLTAREN® не трябва да се използва по време на първите два триместъра от бременността, освен ако очакваните ползи за майката надвишават рисковете за плода. Както при останалите НСПВС, употребата на диклофенак по време на третия триместър на бременността е противопоказана поради възможността на маточна инерция и/ или преждевременно затваряне на дуктус артериозус (вж. т. 4.3 Противопоказания).

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

Както и другите НСПВС, приложението на VOLTAREN®, 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 VOLTAREN®.

#### 4.7 Ефект 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 VOLTAREN<sup>®</sup>, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са докладвани при клинични изпитвания и/или от спонтанни съобщения или от литературни източници и са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове. Във всеки системно-органичен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място. 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 VOLTAREN<sup>®</sup> инжекционен разтвор и/или други лекарствени форми на диклофенак както при краткосрочна така и при продължителна употреба.

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много редки:	Абсцес в мястото на инжектиране
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много редки:	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), агранулоцитоза.
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки:	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (вкл. хипотония и шок).
Много редки:	Ангиедем (вкл. лицев едем).
<b>Психични нарушения</b>	
Много редки:	Дезориентация, депресия, безсъние, нощни кошмари, раздразнителност, психотични нарушения
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие, замаяност.
Редки:	Сънливост.
Много редки:	Парестезии, нарушения на паметта, гърчове, тревожност, тремор, асептичен менингит, промяна във вкуса (дисгеузия), мозъчно-съдов инцидент.
<b>Нарушения на очите</b>	
Много редки:	Нарушение на зрението, замъглено виждане, диплопия.
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести:	Световъртеж
Много редки:	Влошен слух, тинитус.
<b>Сърдечни нарушения</b>	





Много редки:	Палпитации, гръдна болка, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
<b>Съдови нарушения</b>	
Много редки:	Хипертония, васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</b>	
Редки:	Астма (вкл. задух)
Много редки:	Пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна 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, глосит, нарушения на хранопровода, диафрагма-подобни стеснения на червата, панкреатит
<b>Хепато-биларни нарушения</b>	
Чести:	Увеличение стойностите на трансаминазите.
Редки:	Хепатит, жълтеница, чернодробни нарушения.
Много редки:	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
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.
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много редки:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия, нефрозен синдром, тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза.
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести:	Реакция на мястото на приложение, болка, втвърдяване
Редки:	Оток, некроза на мястото на приложение

#### 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, гърчове 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, включва главно 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, тъй като степента на тяхното свързване с протеините е висока и метаболизмът им е екстензивен.

## **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**

VOLTAREN® 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 протеогликани в хрущяла в концентрации, еквивалентни на тези, достигнати при хора.

#### **Фармакодинамични ефекти**

При ревматични заболявания противовъзпалителните и аналгетични свойства на VOLTAREN® 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.

Установено е, че VOLTAREN® притежава значителна аналгетична активност при умерена до тежка болка от неревматичен произход, като този ефект настъпва след 15 до 30 минути.

VOLTAREN® има и благоприятен ефект при мигренозни пристъпи.

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

При едновременно приложение на опиати за лечение на пост-оперативната болка, VOLTAREN® значително намалява необходимостта от тяхната консумация.

Ампулите VOLTAREN® са особено подходящи за начално лечение на възпалителни и дегенеративни ревматични заболявания и на болезнени състояния от възпалителен и неревматичен произход.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След интрамускулното приложение на 75 mg резорбцията започва веднага, а средните плазмени концентрации от около 2.5 µg/ml (8 µmol/l) се достигат след около 20 минути.

При приложение на 75 mg диклофенак в интравенозна инфузия за 2 часа средните пикови плазмени концентрации са около 1.9 µg/ml (5.9 µmol/l). По-кратките инфузии водят до по-високи пикови плазмени концентрации, докато по-продължителните инфузии създават плато на концентрация, което е пропорционално на скоростта на инфузия след 3 до 4 часа. Обратно, плазмените концентрации намаляват бързо, след достигане на пиковите нива след интрамускулна инжекция или приложение на стомашно-устойчивите таблетки или супозитории.

Площта под концентрационната крива (AUC) след мускулно или венозно приложение е около 2 пъти по-голяма от тази след перорално или ректално приложение, защото половината от активното вещество се метаболизира по време на първото преминаване през черния дроб ("first pass" effect), когато се използват пероралния или ректален начин на приложение.

Фармакокинетичното поведение не се променя при повтарящо се приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчаните дозови интервали.

### 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.

Диклофенак е бил открит в ниска концентрация (100 ng/ml) в кърмата на една майка. Очакваното количество, приемано от детето при консумация на мляко е еквивалентно на доза от 0.03 mg/kg/дневно.

### Биотрансформация/ метаболизъм

Биотрансформацията на диклофенак се извършва частично чрез глюкурониране на интактната молекула, но главно чрез единично или многократно хидроксилиране или метоксилиране, в резултат на което се получават няколко фенолови метаболита (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-hydroxy-, и 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), повечето от които се конвертират до 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  $263 \pm 56$  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 във 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 карциногенност с диклофенак не показват риск за хората при определената терапевтична доза. Липсват доказателства от стандартни предклинични изпитвания върху животни, че диклофенак има тератогенен потенциал при мишки, плъхове или зайци.

Диклофенак не повлиява фертилитета при плъхове. С изключение на минимални ефекти върху плода в дози, токсични за майката, пре-, пери- и постнаталното развитие на поколението не са засегнати.

Приложението на НСПВС (вкл. диклофенак) потиска овулацията при зайци и имплантацията и плацентацията при плъхове, което може да доведе до преждевременно затваряне на дуктус артериозус при бременни плъхове. При плъхове токсичните за майката дози диклофенак са свързани с дистокия, увеличена продължителност на бременността, намалена преживяемост на плода и вътрематочно забавяне на растежа. Леките ефекти на диклофенак върху репродукционните показатели и раждането, както и вътреутробната констрикция на дуктус артериозус, са фармакологични последици от този клас на инхибитори на простагландиновия синтез (вж. т. 4.3 Противопоказания и т. 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол, натриев метабисулфит (E223), бензилов алкохол, пропиленгликокол, вода за инжекции, натриев хидроксид.



## 6.2 Несъвместимости

По принцип разтворът за инжекции на VOLTAREN® не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори.

Инфузионните разтвори на 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза без натриев бикарбонат, като допълнително средство, крият риск от пренасищане, вероятно водещо до образуване на кристали или преципитати. Не трябва да се използват други инфузионни разтвори, освен препоръчаните.

## 6.3 Срок на годност

2 години от датата на производство.

Интравенозната инфузия трябва да започне веднага след приготвяне на разтвора (виж точка 6.6 Инструкции за употреба). Инфузионните разтвори не трябва да се съхраняват.

## 6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

VOLTAREN® инжекционен разтвор трябва да се съхранява на места недостъпни за деца.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло от 3 ml.

## 6.6 Инструкции за употреба

Да бъде инжектиран или дълбоко мускулно в горния външен квадрант на глутеуса или венозно в бавна венозна инфузия след разтваряне при спазване на следните инструкции. Всяка ампула е за еднократна употреба. Разтворът трябва да бъде използван веднага след отварянето му. Всяко останало в ампулата количество трябва да се изхвърли.

В зависимост от желаната продължителност на инфузия (вж. точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение") смесете 100-500 ml изотоничен разтвор (0,9% натриев хлорид) или 5% глюкоза с разтвор на натриев бикарбонат за инжекции и добавете съдържанието на една ампула VOLTAREN® към този разтвор. И двата разтвора трябва да се буферират с натриев бикарбонат инжекционен разтвор (0,5 ml от 8,4% разтвор или 1 ml от 4,2% разтвор или съответния обем при различна концентрация), от флакон с натриев бикарбонат отворен непосредствено преди приложението. Трябва да се използват само чисти разтвори. Ако забележите кристали или преципитати, инфузионният разтвор не трябва да се прилага.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429, Nuernberg, Германия

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР:

20020741



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА:**

16.02.1981

**10. ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА:**

10.02.2012

