ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20220744
Разрешение № 37206 / 28 -03- 2017

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Волтарен Ретард 100 mg таблетки с удължено освобождаване
Voltaren Retard 100 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е натриев-[о-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенил]-ацетат (=diclofenac sodium/диклофенак натрий).
Всяка таблетка с удължено освобождаване Волтарен Ретард съдържа 100 mg диклофенак натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с удължено освобождаване

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки със скосени ръбове и отпечатан с черно мастило надпис “CGC" от едната страна и "CG" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на :

- възпалителни и дегенеративни форми на ставни заболявания: ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, остеоартрит и спондилартроза, болезнени синдроми на гръбначния стълб, извънставни мекотъканни заболявания;
- 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.

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. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Възрастни
Препоръчваната начална доза е 100 до 150 mg дневно - една таблетка Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване 100 mg. При по-леки случаи, както и при продължителна употреба, обикновено са достатъчни 75 до 100 mg дневно.

Когато симптомите са по-изразени през нощта или сутринта препоръчително е дневната доза Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване да се приема вечер.

Специални групи пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация
Поради високата доза Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване 100 mg не е подходящ за деца и подрастващи.

Пациенти в старческа възраст
Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти в напреднала възраст (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 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 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 е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност (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 внимание при прилагането на Волтарен на пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Чернодробно увреждане
Волтарен е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 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 на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Начин на приложение
Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност, за предпочитане с храната 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).
- Последния триместър от бременността (вж. точка 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене).
- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), Волтарен Ретард 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).

Таблетките с удължено освобождаване Волтарен Ретард съдържат захароза и във връзка с това не се препоръчват при пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност.

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 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 Волтарен 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 едновременна 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. точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Хепатобилиарни ефекти
Необходим е строг медицински контрол, когато се предписва Волтарен 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 (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 п-голяма степен, ако се появят признаци или симптоми на чернодробно заболяване или ако настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), приложението на Волтарен трябва да се преустанови. Хепатит може да настъпи при употребата на диклофенак и без продромални симптоми.

Повишено внимание е необходимо при употреба на Волтарен от пациенти с чернодробна порфирия, поради възможността той д а 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 Волтарен 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, (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 Волтарен 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/анафилактоидни 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).

Обикновено лечението с Волтарен 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 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 или инсулт).

Необходимо е внимателно обмисляне при лечението с диклофенак на пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артериии 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 преоценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.

Хематологични ефекти
При продължителна употреба на Волтарен както при останалите НСПВС е препоръчително, редовно да се проследява кръвната картина.

Както останалите НСПВС, Волтарен 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 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 Волтарен 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 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 Ретард стомашно-устойчиви таблетки 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 за 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 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 за употреба).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Антикоагуланти и антитромбоцитни лекарствени продукти: Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене. 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 за 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 бъбречн 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, 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 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 Волтарен 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 (виж. т. 4.3 Противопоказания).

Кърмене
Както и други НСПВС, диклофенак преминава в кърмата в малки количества. Поради това Волтарен 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 Волтарен, 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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, 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 – по системо-органни класове. Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени 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 (≥1/100, < 1/10), нечести (≥1/1 000 <1/100), редки (≥1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000).
Изброените по-долу нежелани лекарствени ефекти, включват тези съобщавани при употребата на Волтарен Ретард 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 кръвоносната и лимфна системи	
Много редки:	Тромбоцитопения, левкопения, анемия (*включително хемолитична и апластична* анемия), агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Редки:	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции (вкл. хипотония и шок)
Много редки:	Ангиоедем (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, , 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Сърдечни нарушения	
Нечести: *	Инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, палпитации, гръдна болка
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, 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
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 Henoch-Schonlein, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки:	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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 чрез 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 острото 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, 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 очистване (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: М01А В05).

Механизъм на действие
Волтарен 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 Волтарен предизвикват значително облекчение на симптомите и признаците, като болка при покой, болка при движение, сутрешна скованост и отока в ставите, и водят до функционално подобрение.
При пост-травматични и постоперативни възпалителни състояния Волтарен бързо успокоява спонтанната болка и болката при движение и намалява подуването при възпаление и отока на раната.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Волтарен таблетки с удължено освобождаване е особено подходящ за пациенти, при които необходимата дневна дозировка е 100 mg. Еднократният дневен прием значително улеснява продължителното лечение и спомага за избягването на възможни грешки при дозирането.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Количеството освободен и резорбиран диклофенак от Волтарен таблетки с удължено освобождаване е същото, както при стомашно-устойчивите таблетки, ако се съди по количеството на непроменения вещество и неговите хидроксилирани метаболити в урината. Системната бионаличност на диклофенак при Волтарен стомашно-устойчиви, обаче е около 82% от тази, постигната при същата дозировка на стомашно-устойчиви таблетки (вероятно това се дължи на зависимост на "first-pass"- ефекта от скоростта на освобождаване на активното вещество). В резултат на по-бавното освобождаване на активната субстанция от Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване, пиковите плазмени концентрации са по-ниски от тези, наблюдавани след приложението на стомашно-устойчивите таблетки.

Средната пикова плазмена концентрация от 0,5 micrograms/ml или 0,4 micrograms/ml (1,6 или 1,25 micromol/l) се достига средно 4 часа след приемането на една таблетка с удължено освобождаване от 100 mg.

Храненето не оказва клинично значимо въздействие върху абсорбцията и системната бионаличност на Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване.

От друга страна, средна плазмена концентрация от 13 ng/ml (40 nmol/l) може да бъде отчетена на 24 час след приложението на Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване 100 mg. Съществува линейна зависимост между резорбираното количество и големината на дозата.

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

Фармакокинетичното поведение не се променя след повторно приложение. Не се наблюдава кумулиране при спазване на препоръчваните дозови интервали. Минималните концентрации при продължително приложение са около 22 ng/ml (70 nmol/l) при лечение със 100 mg Волтарен Ретард с удължено освобождаване дневно.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 ± 56 ml/min (средна стойност ± 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 случай 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, безводен колоиден
Хипромелоза
Талк
Полисорбат 80
Титанов диоксид
Червен железен оксид (Е 172
Полиетиленгликол 8000
Шелак
Черен железен оксид (Е 172
Пропилен гликол (Е1520)
Амониев хидроксид 28% (Е527)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°С.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Волтарен Ретард таблетки с удължено освобождаване трябва да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетки с удължено освобождаване x 100 mg x 10

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020740

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

Дата на първо разрешаване: 06 април 1983 г.
Дата на последно подновяване: 27 септември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25.05.2016 г.