

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dicloberl retard, 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel sisaldab 100 mg diklofenaknaatriumi.
INN. *Diclofenacum natriicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel sisaldab 67,5 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid.
Valged kuni kreemikad kõvad želatiinkapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

Märkus. Kuna toimeaine vabanemine Dicloberl retard'i kapslist on prolongeeritud ei sobi ravim kiiret toime algust nõudvate haigusseisundite korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Diklofenakki manustatakse sõltuvalt haiguse raskusastmest.

Soovitav annustamisvahemik täiskasvanutele on 50 mg kuni 150 mg diklofenaknaatriumi päevas.

Täiskasvanutele antakse üks toimeainet prolongeeritult vabastav Dicloberl retard'i kapsel päevas (vastab 100 mg diklofenaknaatriumile).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Võimalike kõrvaltoimete profiili tõttu tuleb eakaid eriti hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (raske maksakahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

Lapsed

Kasutamise kohta lastel ja noorukitel vt. ka lõik 4.3.

Manustamisviis

Dicloberl retard'i kapsel tuleb neelata tervelt koos küllaldase koguse vedelikuga. Need patsiendid, kelle magu on tundlik, peavad Dicloberl retard'i kapsleid manustama söögikordade ajal.

Kasutamise kestuse üle otsustab raviarst.

Reumaatiliste haiguste korral võib olla vajalik Dicloberl retard'i pikaajaline manustamine.

Kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatakse kasutada minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolli all hoidmiseks (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- anamneesis bronhospasm, astma, riniit või urtikaaria pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamist;
- ebaselged vereloomehäired;
- mao- või sooletrakti aktiivne haavand, veritsus või perforatsioon
- patsiendil on äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu);
- anamneesis on varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- tserebrovaskulaarne või muu aktiivne verejooks;
- raske maksa- või neerupuudulikkus (vt lõik 4.4);
- väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus;
- raseduse viimane kolmandik (vt lõik 4.6)
- kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel liiga suure toimeaine sisalduse tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine informatsioon

Kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatakse kasutada minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolli all hoidmiseks (vt lõik 4.2 ja allpool gastrointestinaalsete ja kardiovaskulaarsete riskide kohta).

Dicloberl retard'i kasutamist samal ajal koos teiste MSPVA-de, sealhulgas tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega tuleb vältida, kuna puuduvad tõendid, mis näitaksid sünergistlikku kasu, samuti võimalike lisanduvate kõrvaltoimete tõttu.

Eakad

Eakate ravimisel tuleb olla eriti ettevaatlik võimalike kaasuvate haiguste tõttu ja on soovitatav kasutada minimaalselt toimivat annust eriti nõrgestatud eakatel või väikse kehakaaluga eakatel patsientidel. Vanuritel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks, haavandumine ja perforatsioon) esinemissagedus suurem (vt lõik 4.2). Seedetrakti kõrvaltoimed võivad eakatel üldiselt olla tõsisemate tagajärgedega ja lõppeda surmaga.

Seedetrakti verejooks, haavand ja perforatsioon

Potentsiaalselt surmaga lõppevatest seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni juhtudest on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamisel ravi mistahes ajahetkel koos eelnevate hoiatavate sümptomitega või ilma ning koos anamneesis eelnevalt esinenud tõsiste seedetrakti sümptomitega või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on suurem MSPVA suurte annuste kasutamisel haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), samuti vanuritel. Nende patsientide ravi peab alustama ja jätkama väikseima võimaliku annusega.

Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad samal ajal väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5), tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid (eriti eakad) peavad teatama kõikidest ebatavalistest seedetrakti sümptomitest (eeskätt seedetrakti verejooksust), kui need ilmnevad ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samal ajal seedetrakti haavandi ja verejooksu tekke riski suurendavaid ravimeid, nagu süsteemsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui ravi ajal Dicloberl retard'iga tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada. Patsienti tuleb juhendada tugeva ülakõhuvalu tekkimisel või vere esinemisel väljaheites või oksendamisel ravimi kasutamine lõpetada ja pöörduda kohe arsti poole.

MSPVA-d tuleb ettevaatusega ja järelvalve all manustada patsientidele, kellel esineb sümptomeid mis viitavad seedetrakti häiretele, anamneesis mao või sooletrakti haavandumine, verejooks või perforatsioon või anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohni tõbi), sest MSPVA -d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

MSPVA-d, sealhulgas diklofenak, võivad olla seotud gastrointestinaalse anastomoosi lekke riski suurenemisega. Diklofenaki kasutamisel pärast gastrointestinaalseid operatsioone on soovitatav põhjalik meditsiiniline järelvalve ja ettevaatus.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on anamneesis hüpertensioon, sest MSPVA-de kasutamisega seoses on täheldatud vedelikupeetust ja turseid.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas) ja kaua aega, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) suurenenud riskiga.

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsete riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalutlust. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suureneda koos annuse ja toime kestusega, tuleb diklofenakki kasutada võimalikult lühikest aega ja väikseimas efektiivses päevaannuses. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahareaktsioonid (vt lõik 4.8), millest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamikul juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Dicloberl retard'i manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom. Patsienti peab juhendama sel juhul pöörduma kohe arsti poole ja edaspidi Dicloberl retard'i mitte kasutama.

Toimed maksale

Maksatalitluse häirega patsientidele tuleb diklofenakki manustada ettevaatusega, kuna nende seisund võib diklofenakravi korral halveneda. Nagu teisted MSPVA-d võib ka diklofenak suurendada ühe või mitme maksaensüümi taset. Kui diklofenakki on vaja võtta pikaajaliselt või korduvalt, on soovitatav kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni näitajaid. Diklofenaki kasutamine tuleb koheselt lõpetada kui ilmnevad maksatalitluse häire kliinilised tunnused.

Diklofenaki kasutamisel võib tekkida hepatiit ilma eelnevate sümptomiteta.

Maksaporfüüriaga patsientidel tuleb olla diklofenaki kasutamisel ettevaatlik, kuna see võib vallandada porfüüria hoo.

Toimed neerudele

Seoses MSPVA-de, sh diklofenaki raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest, mistõttu on eriline ettevaatus vajalik neerufunktsiooni häirega ning eakate patsientide puhul, samaaegsel diureetikumide kasutamisel või neerufunktsiooni märkimisväärselt mõjutava ravimi kasutamisel ja ükskõik millisel põhjusel tekkinud rakuvälise vedeliku mahu olulise languse korral (näiteks enne või pärast suurt operatsiooni) (vt lõik 4.3). Nimetatud juhtudel tuleb jälgida neerufunktsiooni. Ravi katkestamisel taastub tõenäoliselt ravieelne seisund.

Muud märkused

Dicloberl retard'i tohib järgmiste seisundite korral kasutada ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist:

- kaasasündinud porfüriini ainevahetuse häire (nt äge intermiteeruv porfüüria);
- patsientidel, kellel on autoimmuunhaigus nagu süsteemne erütematoosne luupus (SEL) ja sidekoehaiguste segavormid, kuna nendel patsientidel võib olla eelsoodumus teatud kõrvaltoimete nagu aseptilise meningiidi tekkeks (vt lõik 4.8).

Eriti hoolikas meditsiiniline jälgimine (valmisolek esmaabi andmiseks) on vajalik järgmistel juhtudel:

- patsiendid kellel esineb astma, heinapalavik, ninapoliüübid või kroonilised obstruktiivsed haigused või kroonilised hingamisteede infektsioonid (seotud allergiliste riniidi-laadsete sümptomitega) sest neil on suurem oht allergiliste reaktsioonide tekkeks – need võivad ilmneda astmahoogudena (nn analgestiline astma) Quincke ödeemi või urtikaariana;
- patsiendid, kellel on ülitundlikkus teiste ainete suhtes, nt: nahareaktsioonid, pruuritus, urtikaaria, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks ka diklofenaki kasutamisel.

Harva on esinenud raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt anafülaktiline šokk). Esimeste ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite ilmnemisel pärast Dicloberl retard'i võtmist tuleb ravi lõpetada. Sõltuvalt ülitundlikkuse sümptomitest tuleb rakendada vastavat meditsiinilist ravi.

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda ka Kounise sündroomiks, mis on raske allergiline reaktsioon, mis võib viia müokardiinfarkti tekkeni. Selle reaktsiooni sümptom võib muu hulgas olla rindkerevalu, mis tekib seoses allergilise reaktsiooniga diklofenakile.

Diklofenak võib ajutiselt inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni. Seetõttu tuleb koagulatsioonihäiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Nagu teised MSPVA-d võib ka diklofenak oma farmakodünaamilise toime tõttu varjata infektsiooni sümptomeid. Väga harva on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete süsteemse kasutamise ajal kirjeldatud infektsioossete põletike ägenemist (nt nekrotiseeruva fastsiidi teke). See võib olla seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite toimemehhanismiga.

Kui tekivad infektsiooni sümptomid või kui need süvenevad ravi ajal Dicloberl retard'iga, tuleb pöörduda viivitamatult arsti poole. Vajalikud on vastavad uuringud, et teha kindlaks vajadus infektsioonivastase või antibiootikumravi järele.

Diklofenaki pikaajalise manustamise korral on vajalik korrapärane maksa- ja neerufunktsiooni ning vererakkude arvu kontrollimine.

Analgeetikumide pikaajalisel kasutamisel võib tekkida peavalu, mida ei tohi ravida preparaadi annuse suurendamise teel.

Analgeetikumide kasutamine, eriti mitmete valuvaigistavate ainete kombineeritud harjumuspärane kasutamine võib põhjustada pöördumatut neerukahjustust, millega kaasneb risk neerupuudulikkuse tekkeks (analgeetikumidest põhjustatud nefropaatia).

Alkoholi ja MSPVA-de samaaegsel tarvitamisel võib ravimi toimeainega seotud kõrvaltoimete, eriti seedetrakti või kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemine sagedana.

Naiste viljakust puudutavat teavet vt lõik 4.6.

Ravim sisaldab sahharoosi. Seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sukraasi-isomaltasi puudulikkus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised MSPVA-d, sealhulgas salitsülaadid

Mitme MSPVA koosmanustamine võib suurendada seedetrakti haavandite ja verejooksu riski sünergilise toime tõttu. Seetõttu ei soovitata diklofenakki koos teiste MSPVA-ga kasutada (vt lõik 4.4).

Digoksiin, fenütoiin, liitium

Dicloberl retard'i ja digoksiini, fenütoiini või liitiumi samaaegne kasutamine võib tõsta nende ravimite kontsentratsiooni seerumis. Vajalik on liitiumi seerumitaseme kontroll. Digoksiini ja fenütoiini seerumitaseme kontroll on soovitatav.

Diureetikumid, beeta-blokaatorid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja vererõhku langetavate ravimite (näiteks beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid) toimet. Seetõttu tuleb vererõhku perioodiliselt jälgida. Mõnedel neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt dehüdreeritud või neerufunktsiooni häirega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistide kasutamine samal ajal koos ensüüm tsüklooksügenaasi inhibeeriva ainega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sealhulgas ägedat neerupuudulikkust, mis on enamasti pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Sellise kombinatsioonravi kasutamisel peavad olema patsiendid adekvaatselt hüdreeritud ja kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasneva ravi alustamist ja edaspidi perioodiliselt.

Dicloberl retard'i ja kaaliumit säästvate diureetikumide samaaegne kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat. Seega on soovitatav samaaegse ravi korral sageli kontrollida kaaliumi sisaldust.

Kortikosteroidid

Seedetrakti verejooksu või haavandi suurenenud risk (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI-d)

Seedetrakti verejooksu või haavandi suurenenud risk (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Diklofenak võib pärssida metotreksaadi renaalset tubulaarset kliirensit, suurendades seeläbi metotreksaadisisaldust veres. Dicloberl retard'i manustamisel 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi manustamist tuleb olla ettevaatlik, kuna see võib põhjustada metotreksaadi sisalduse suurenemist veres ja süvendada selle toksilist toimet.

Tsüklosporiin

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (nt diklofenaknaatrium) võivad toime tõttu renaalsetele prostaglandiiniidele suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. Seega peavad kasutatud annused olema madalamad kui neil kes tsüklosporiini ei saa.

Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite või antikoagulantide (nt varfariin) toime võib tugevneda (vt lõik 4.4) ja suureneda võib veritsusrisk. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat, et diklofenakil on mõju antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemisest. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

Probenetsiid

Probenetsiidi sisaldavad ravimpreparaadid võivad aeglustada diklofenaki eritumist.

Diabeediravimid

Kliinilised uuringud on näidanud, et diklofenakki võib kasutada koos suukaudsete diabeediravimitega (näiteks sulfonüüluurea derivaatidega), ilma et see mõjutaks nende toimet. Siiski on üksikjuhtudel teatatud nii hüperglükeemilisest kui ka hüperglükeemilisest toimest, mis on nõudnud diabeediravimi annuse muutmist ravi ajal diklofenakiga. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitatav jälgida vere glükoosisisaldust.

Kinoloonide rühma antibakteriaalsed ained

Kinoloonide ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel teatatud krampidest.

Kolestipool ja kolestüramiin

Kolestipool ja kolestüramiin võivad aeglustada või vähendada diklofenaki imendumist. Seetõttu on soovitatav manustada diklofenakki vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast nende ravimite manustamist.

Tugevatoimelised CYP2C9 inhibiitorid

Diklofenaki samaaegsel kasutamisel koos tugevatoimeliste CYP2C9 inhibiitoritega (näiteks sulfiinpüraasoon ja vorikonasool) tuleb olla ettevaatlik, sest see võib diklofenaki metabolismi pärssimise tõttu põhjustada diklofenaki plasmakontsentratsiooni ja ekspositsiooni olulise suurenemise.

Tenofoviir:

Samaaegne kasutamine koos MSPVA-ga võib suurendada plasma ureaalämmastiku- ja kreatiniinisaldust; neerutalitlust tuleb jälgida, et kontrollida võimalikku sünergilist toimet neerutalitlusele.

Deferasiroks:

Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega võib suurendada seedetrakti toksilisuse riski. Deferasiroksi kombineerimisel nende ravimitega on vajalik tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Mifepristoon:

Teoreetilise riski tõttu, et prostaglandiini süntetaasi inhibiitorid võivad mõjutada mifepristooni efektiivsust, ei tohi MSPVA-sid kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni manustamist. Piiratud andmed näitavad, et MSPVA manustamine samal päeval prostaglandiiniga ei mõjuta mifepristooni ega prostaglandiini toimet emakakaela küpsemisele ega emaka kontraktiilsusele ja ei mõjuta meditsiinilise raseduse katkestamise tõhusust.

Pemetrekseed:

Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega võib vähendada pemetrekseedi eritumist, seetõttu tuleb MSPVA-de suuremate koguste manustamisel olla ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) tuleb vältida MSPVA-de annuste manustamist kaks päeva enne ja kaks päeva pärast pemetrekseedi manustamist.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib ebasoodsalt mõjutada rasedust ja/või loote arengut. Epidemioloogilised uuringud viitavad raseduse katkemise suurenenud ohule ja südame malformatsioonide ning gastroskiisi tekkevõimalusele, kui prostaglandiini inhibiitorit kasutatakse raseduse varases staadiumis. Südame malformatsioonide absoluutne risk suurenes < 1%-lt kuni ligikaudu 1,5%-ni. On tõenäoline, et oht suureneb sõltuvalt annusest ja kasutuse kestusest.

Loomkatsetes on näidatud prostaglandiini inhibiitori kasutamisel pre- ja postimplantatsiooni häireid ning loote suremuse suurenemist. Samuti on suurenenud erinevate sh kardiovaskulaarsete malformatsioonide esinemissagedus, kui prostaglandiini inhibiitorit on kasutatud organogeneesi perioodil.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi diklofenakki kasutada, väljaarvatud juhul, kui ravi on hädavajalik. Kui diklofenakki kasutavad rasedust soovivad naised või kui seda kasutatakse raseduse esimesel või teisel kolmandikul, tuleb kasutada minimaalset annust nii lühikese aja jooksul kui võimalik.

Raseduse kolmanda trimestri ajal võivad prostaglandiini inhibiitorid põhjustada lootele:

- kardiopulmonaalset toksilisust (enneaegset arterioosjuha sulgumist ja pulmonaalset hüpertensiooni)
- neerufunktsiooni häireid, mis võivad kujuneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdromnioniga.

Emale ja lootele:

- suurenenud verekaotust, antitrombootiline toime, mis võib esineda ka väikeste annuste korral;
- takistab emaka kontraktsioone, mistõttu on sünnitegevus aeglasem.

Seetõttu on diklofenak raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Nagu teisedki MSPVA-d eritub diklofenak väikestes kogustes rinnapiima. Seega ei tohi kasutada diklofenakki rinnaga toitmise ajal, et vältida kõrvaltoimete teket imikul.

Fertiilsus

Diklofenaki kasutamine võib põhjustada naiste viljakushäireid ja seda ei soovitata naistele, kes soovivad rasedust. Naised, kellel on rasedumisega raskusi või kellele tehakse viljatuseuuringuid, peaksid kaaluma diklofenaki kasutamise lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Et Dicloberl retard'i suurte annuste kasutamise ajal võivad tekkida kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed, nagu väsimus ja pearinglus, võib üksikjuhtudel olla häiritud reaktsioonikiirus ning autojuhtimise ja masinatega töötamise võime. Pearinglust ja väsimust esineb sagedamini, kui samaaegselt ravimiga tarvitatakse alkoholi. Patsiendid, kellel esineb selliseid kõrvaltoimeid, peaksid auto juhtimisest või masinatega töötamisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamisel võetakse aluseks järgmised esinemissagedused.

Väga sage: ≥ 1/10	Sage: ≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt: ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv: ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Väga harv: < 1/10 000	Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Tuleb arvesse võtta, et alltoodud kõrvaltoimed on valdavalt annusest sõltuvad ja võivad indiviiditi varieeruda.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud nii lühiajalise kui pikaajalise kasutamise järgselt.

Kõige sagedamini on manustamise järgselt täheldatud seedetrakti kõrvaltoimeid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, düspepsia, kõhuvalu (vt ka lõik 4.4). Tekkida võivad veriroe, veriokse, peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti vanemas eas patsientidel (vt lõik 4.4). Seedetrakti verejooksu oht on eelkõige seotud kasutatud annuse vahemiku ja kasutamise kestusega.

Manustamise järgselt on teatatud ka kõhukinnisusest, gastriidist, haavandilisest stomatiidist, haavandilise koliidi ägenemisest ja Crohni tõvest (vt lõik 4.4).

MSPVA-de kasutamisega seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad järjepidevalt arteri trombootiliste kahjustuste (nt müokardiinfarkt või insult) suurenenud tekkeriskile, mida seostatakse diklofenaki kasutamisega, eriti kõrge annuse (150 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
Väga harv:	Infektsioosete põletike ägenemine: sümptomid nagu aseptiline meningiit koos kukla-kangestusega, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik ja teadvuse hägustumine.
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Väga harv:	vereloomehäired (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos), hemolüütiline ja aplastiline aneemia
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
Sage:	ülitundlikkusreaktsioonid, nagu nahalööve ja pruuritus
Aeg-ajalt:	nõgeslööve
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hingamisteede ahenemine, respiratoorne distress, südameklõppimine, vererõhu langus ja šokk)
Väga harv:	angioneurootiline ödeem (sh näo turse) allergiline vaskuliit ja pneumoniit
<u>Psühhiaatrilised häired</u>	
Väga harv:	psühhootilised reaktsioonid, depressioon, ärevus, unetus, hirmuunenäod
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Sage:	kesknärvisüsteemi häired, nagu peavalu, uimasus, pearinglus, erutus, ärrituvus või väsimus
Väga harv:	tundlikkushäired, maitsetundlikkuse häired, mäluhäired, desorientatsioon, krambid, treemor,

	tserobrovaskulaarne häire
<u>Silma kahjustused</u>	
Väga harv:	nägemishäired (nägemise hägustumine ja topeltnägemine)
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>	
Sage:	vertiigo
Väga harv:	kohin kõrvades ja kuulmise kahjustus
<u>Südame häired</u>	
Väga harv:	palpitatsioonid, valud rinnus, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Teadmata:	Kounise sündroom
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Väga harv:	hüpertensioon
<u>Respiratoorsed, kopsude ja mediastiinumi häired:</u>	
Harv:	astma (sh düspnoe)
<u>Seedetrakti häired</u>	
Sage:	seedetraktivaevused nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, samuti väikesed seedetrakti verejooksud, mis harvadel juhtudel võivad põhjustada aneemiat, düspepsia, kõhupuhitus, kõhuvalu, anoreksia ja seedetrakti haavandid (võimalik koos verejooksu ja perforatsiooniga)
Aeg-ajalt:	veriokse, veriroe või hemorraagiline kõhulahtisus
Harv:	gastriit, seedetrakti verejooks
Väga harv:	stomatiit (sh haavandiline stomatiit), glossiit, söögitoru haavandid, vaevused alakõhus nagu koliit (sh hemorraagiline koliit või haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, pankreatiit, diafragmalaadsed soolestriktuurid
Teadmata:	isheemiline koliit
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	
Sage:	transaminaaside aktiivsuse suurenemine seerumis
Aeg-ajalt:	maksakahjustus, eriti pikaajalise ravi puhul – hepatiit ilma ikterustea või koos sellega (väga harva ülikiire kuluga, ka ilma eelnevate sümptomiteta)
Harv:	maksa häired
Väga harv:	maksanekroos, maksapuudulikkus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
Aeg-ajalt:	juuste väljalangemine

Väga harv:	eksanteem, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, valgustundlikkus reaktsioon, purpur (sealhulgas allergiline purpur) ja villilised lööbed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), eksfoliatiivne dermatiit
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Väga harv:	neerukoe kahjustus (interstitsiaalne nefriit, papillaarne nekroos), millega võib kaasned aäge neerufunktsiooni häire, proteiinuuria ja/või hematuuria. Nefrootiline sündroom.
Aeg-ajalt:	tursete teke, eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Diklofenaki üleannustamisel puudub tüüpiline kliiniline pilt.

Üleannustamise sümptomitena võivad tekkida kesknärvisüsteemi häired nagu peavalu, pearinglus, uimasus ja teadvuse kadu (lastel ka müokloonilised krampid). Lisaks võivad esineda kõhuvalu, iiveldus ning oksendamine. Samuti võivad esineda seedetrakti verejooksud ning maksa- ja neerufunktsiooni häired. Veel võib tekkida hüpoteensioon, hingamise pärssumine ja tsüanoos.

Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot puudub.

MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki üleannustamise ravi on toetav ja sümptomaatiline. Toetav ja sümptomaatiline ravi on näidustatud selliste tüsistuste korral nagu hüpoteensioon, neerupuudulikkus, krampid, seedetrakti häired ja hingamise pärssumine.

Forsseeritud diurees, dialüüs või hemoperfusioon tõenäoliselt ei aita MSPVA-d, sealhulgas ka diklofenakki, nende ulatusliku valkudega seondumise ja metaboliseerumise tõttu organismist eemaldada.

Potentsiaalselt toksilise üleannustamise korral võib kaaluda aktiivsöe manustamist ja potentsiaalselt eluohtliku üleannustamise korral on näidustatud oksendamise esilekutsumine või maoloputus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, äädikhappe derivaadid ja sarnased ained

ATC-kood: M01AB05

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim. Loomkatsete tavapärestes põletikumudelites on tõestatud, et see toimib prostaglandiini sünteesi pärssimise kaudu. Inimestel vähendab diklofenak põletikust tingitud valu, turset ja palavikku. Diklofenak inhibeerib ka ADP ja kollageeni indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tavaliste gastroresistentsete ravimvormide suukaudsel manustamisel imendub diklofenak täielikult maost distaalsel. Sõltuvalt maopassaaži kiirusest saabub maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 1...16 tunni jooksul, keskmiselt 2...3 tunniga. Intramuskulaarse manustamise järel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 10...20 minutiga ja rektaalse manustamise korral ligikaudu 30 minutit pärast manustamist. Suukaudselt manustatud diklofenak allub märkimisväärsele esmase passaaži metabolismile ja muutumatul kujul jõuab posthepaatilisse vereringesse ainult 35...70% imendunud toimeainest. Ligikaudu 30% toimeainest eritub roojaga metaboliitide kujul.

Pärast metaboliseerimist maksas (hüdroksüülimine ja konjugeerimine) elimineerub neerude kaudu inaktiivsete metaboliitide kujul umbes 70% ravimist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi ja see ei sõltu oluliselt maksa- ja neerufunktsioonist. Plasmavalkudega seondub umbes 99%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalsed prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, mis erineks käeasolevas ravimiomaduste kokkuvõttes kirjeldatust. Loomkatsetes avaldus diklofenaki krooniline toksilisus peamiselt seedetrakti kahjustuste ja haavanditena. Kaheaastases toksilisuse uuringus täheldati rottidel diklofenaki manustamisel annusest sõltuvat südame trombootiliste vaskulaarsete oklusioonide esinemissageduse suurenemist.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes katseloomadel pärssis diklofenak küülikutel ovulatsiooni, rottidel implantatsiooni ja embrüo varast arengut. Diklofenak pikendas gestatsiooniaega ja sünnituse kestust. Diklofenaki embrüotoksilist potentsiaali on uuritud kolmel loomaliigil (rott, hiir, küülik). Loote hukkumine ja kasvupeetus ilmnisid emasloomale toksilises annusevahemikus. Olemasolevate andmete põhjal peetakse diklofenakki mitteteratogeenseks. Annused, mis ei olnud emasloomale toksilised, ei avaldanud ka toimet järglaste sünnijärgsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Sahharoos

Maisitärklis

Šellak

Talk

Eudragit RL PO (ammoniummetakrülaadi kopolümeer [tüüp A])

Naatiumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Kapsli kest:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karp läbipaistmatu valget värvi PP-COC-PP kilest blisterpakendiga, mis on suletud pehme alumiiniumfooliumiga (lapsekindel pakend).

Toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid 20 tk, 50 tk või 100 tk pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

258499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022