

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclac, 75 mg/3 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 3 ml süstelahusega ampull sisaldab 75 mg diklofenaknaatriumi.

INN. *Diclofenacum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ampull sisaldab 120 mg (40 mg/ml) bensüülalkoholi ja 600 mg (200 mg/ml) propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus – selge, värvitu, kergelt lõhnav, õlijas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Intramuskulaarne süst

- Põletiku ägenemine ja reumaatiliste haiguste degeneratiivsed vormid: reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, osteoartroos, spondülartriit, lülisamba valulikud sündroomid, liigesevälised reumaatilised haigused.
- Ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiline ravi.
- Neeru- ja sapikoolikud.
- Posttraumaatiline ja postoperatiivne valu, põletik ja turse.
- Tõsised migreenihood.

Intravenoosne infusioon:

- Postoperatiivse valu vältimine ja ravi haiglatingimustes.

Märkus. Süstelahuse kasutamine on näidustatud ainult siis, kui on vajalik kiire ravitoime algus või suukaudse ravimvormi kasutamine on mingil põhjusel vastunäidustatud või ei ole võimalik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lähtuvalt üldistest soovitustest tuleb annus kohandada individuaalselt. Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrollimiseks (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

Diklofenaki süstelahust ei tohi manustada kauem kui 2 päeva; vajadusel võib ravi jätkata diklofenaki tablettide või suposiididega.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid

Toimeaine suure sisalduse tõttu ei ole diklofenaki lahuse ampulle soovitatav kasutada lastel ja noorukitel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Algannuse kohandamine ei ole eakatel patsientidel vajalik. Sellegipoolest on vastavalt üldisele ravipraktikale vajalik ettevaatus, eriti nõrgestatud või väikese kehakaaluga patsientidel (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarne risk

Kardiovaskulaarse haiguse või mitteravitud hüpertensiooniga patsientidel ei ole ravi diklofenakiga üldiselt soovitatav. Vajadusel võib kardiovaskulaarse haiguse, mitteravitud hüpertensiooni või märkimisväärsete kardiovaskulaarse haiguse riskifaktoritega patsiente ravida diklofenakiga ainult pärast hoolikat kaalumist annuses ≤ 100 mg ööpäevas ning mitte rohkem kui 4 nädalat, kui ravi pärast süstelahuse kasutamist jätkub tablettidega (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Diclac on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele ($GFR < 15$ ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annustamist uuritud, seega ei saa anda soovitusi annustamise kohandamiseks. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral tuleb Diclaci kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Diclac on vastunäidustatud raske maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamist uuritud, seega ei saa anda soovitusi annustamise kohandamiseks. Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral tuleb Diclaci kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Intramuskulaarne süste

Närvi- või muude süstekoha kudede kahjustamise vältimiseks tuleb kinni pidada järgmistest intramuskulaarse süstimise juhistest.

Tavaline annus on üks 75 mg ampull ööpäevas, süstides ravimit sügavale tuharalihasesse, ülemisse välimisse neljandikku. Rasketel juhtudel (nt koolikud) võib ööpäevast annust erandina suurendada kahe 75 mg süsteni, mille vahel on mõnetunnine intervall (samasse või mõlemasse tuharalihasesse). Alternatiivina võib kombineerida ühte 75 mg ampulli teiste diklofenaki ravimvormidega (nt tabletid, suposiidid) kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 150 mg.

Migreenihoogude korral on olemas piiratud kliiniline kogemus, mille korral manustatakse samal päeval esmalt nii kiiresti kui võimalik üks 75 mg ampull süstena ja seejärel vajaduse korral kuni 100 mg suposiidina. Esimesel päeval ei tohi koguannus ületada 175 mg.

Intravenoosne infusioon

Diklofenaki süstelahust ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Vahetult enne intravenoosse infusiooni alustamist tuleb diklofenaknaatriumi süstelahus lahjendada 0,9% füsioloogilise lahuse või 5% glükoosi infusioonilahusega, mis on puhverdatud naatriumbikarbonaadiga.

Soovitatavad on kaks alternatiivset diklofenaki süstelahuse annustamisrežiimi.

Mõõduka kuni tugeva operatsioonijärgse valu raviks tuleb 75 mg manustada püsiinfusiooniga 30 minuti kuni 2 tunni jooksul. Vajadusel võib ravi mõne tunni pärast korrata, kuid annus ei tohi ületada 150 mg iga 24-tunnise perioodi kohta.

Operatsioonijärgse valu ärahoidmiseks tuleb pärast operatsiooni 15 minuti kuni 1 tunni jooksul manustada infusiooni teel löökannus 25 mg kuni 50 mg ja seejärel püsiinfusiooni teel 5 mg tunnis kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 150 mg.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand, verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu) või perforatsioon (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- Raske maksapuudulikus.
- Raske neerupuudulikus (GFR < 15 ml/min/1,73 m²).
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus (vt lõik 4.4).
- Sarnaselt kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) on diklofenak vastunäidustatud ka patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamine kutsus esile astmat, angioödeemi, urtikaariat või ägedat nohu (s.o MSPVA poolt põhjustatud ristreaktsioonid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Alla 18-aastased noorukid ja lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Üldine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib ka diklofenaki manustamisel harva esineda allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, mis võivad tekkida ka eelneva kokkupuuteta ravimiga. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda 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.

Toimed seedetraktile

Kõigi MSPVA-de, sh diklofenaki puhul on teatatud seedetrakti verejooksust, haavandist või perforatsioonist, mis võivad osutada fataalseks ja mis võivad tekkida ükskõik millises ravi faasis ilma eelnevate sümptomiteta või kui patsiendil ei ole anamneesis esinenud tõsiseid seedetrakti sümptomeid. Raskemad tagajärjed võivad tekkida just eakamatel patsientidel. Kui tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi diklofenakiga lõpetada.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, millest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamikul juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Diklofenaki manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Põletikusümptomite maskeerimine

Nagu teised MSPVA-d, võib ka diklofenak farmakodünaamilistest omadustest tingituna maskeerida infektsioonide sümptomeid.

Ettevaatusabinõud

Üldised

Lihasnõrkust, lihashalvatust, hüpesteesiat ja süstekoha nekroosi põhjustavate kõrvaltoimete tekkimise vältimiseks süstekohas tuleb rangelt järgida intramuskulaarse süstimise juhiseid.

Koostoimed MSPVA-dega

Diklofenaki koosmanustamist süsteemsete MSPVA-dega, sealhulgas selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega, tuleb kõrvaltoimete riski tõttu vältida (vt lõik 4.5).

Eakad

Eakatel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võib lõppeda letaalselt) esinemissagedus suurem.

Vastavalt üldisele ravipraktikale soovitatakse eakatele (eriti nõrgestatud või väikese kehakaaluga) patsientidele diklofenakki manustada ettevaatusega.

Astmaga patsiendid

Patsientidel, kellel on astma, sesoonne allergiline nohu, ninalimaskesta turse (nt ninapolüübid), krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või hingamisteede kroonilised infektsioonid (eriti allergilise nohu sarnaste sümptomitega), esineb MSPVA-dele sagedamini reaktsioone, nagu astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus / analgeetikum-astma), Quincke'i ödeem või urtikaaria. Seepärast on nende patsientide puhul vajalikud erilised ettevaatusabinõud (valmisolek hädaolukorraks). Sama kehtib ka patsientide kohta, kes on allergilised teistele toimeainetele, nt on varem tekkinud nahareaktsioonid, pruritus või urtikaaria.

Eriline ettevaatus on vajalik Diclaci parenteraalsel manustamisel bronhiaalastmaga patsientidele, sest astma sümptomid võivad ägeneda.

Toimed seedetraktile

Potentsiaalselt letaalsed seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamisega ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsised seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, on ka diklofenaki kasutamisel hädavajalik hoolikas meditsiiniline jälgimine, kusjuures erist ettevaatust tuleb rakendada diklofenaki väljakirjutamisel patsientidele, kellel on seedetrakti häiretele viitavad sümptomid või mao või soolte haavandile, verejooksule või perforatsioonile viitav anamnees (vt lõik 4.8). Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de annuse suurendamisega, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning eakatel. Nendel patsientidel peab ravi alustama võimalusel väikseima annusega.

Seedetrakti toksilisuse riski vähendamiseks eakatel ja haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui see tüsistus verejooksu või perforatsiooniga, tuleb ravi alustada ja jätkata väikseima toimiva annusega.

Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikses 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, eeskätt eakad, peavad teatama igast ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti verejooksust). Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu nt süsteemsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape) või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Kui Diclac-ravi ajal tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada.

Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel tuleb samuti rakendada ettevaatust ja hoolikat meditsiinilist järelevalvet, sest nende seisund võib halveneda (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 järelevalve ja ettevaatus.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-de kasutamisega seotud hüpertensioon ja/või kuni mõõdukas südame paispuudulikkus vedeliku retentsiooni ja tursetega.

Ravi MSPVA-ga, sealhulgas diklofenakiga (eriti suurtes annustes ja pikaajalise ravi korral), võib seostada tõsiste arteriaalse tromboosi juhtude riski vähese suurenemisega (nt müokardiinfarkt ja ajuinsult). Võimalike kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski vähendamiseks tuleb MSPVA-sid võtvatel patsientidel, eriti nendel, kellel esineb kardiovaskulaarseid riskitegureid, kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb perioodiliselt hinnata, eriti kui ravi kestab kauem kui 4 nädalat.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib diklofenakki kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust.

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsete riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikat kaalumist annuses

kuni 100 mg ööpäevas ning mitte rohkem kui 4 nädalat, kui ravi pärast süstelahuse kasutamist jätkub tablettidega. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suureneeda koos annuse ja toime kestusega, tuleb diklofenakki kasutada võimalikult lühikest aega ja väikseimat efektiivset päevaannust. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Patsient peab olema tähelepanelik tromboosi nähtude suhtes (sh valu rindkeres, õhupuudus, nõrkus, ebaselge kõne), need võivad tekkida ootamatult. Patsienti peab juhendama viivitamatult arsti poole pöörduma selliste nähtude esinemise korral.

Toimed maksale

Diklofenaki määramisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on vajalik hoolikas meditsiiniline järelevalve, sest nende seisund võib halveneda.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak põhjustada ühe või mitme maksaensüümi aktiivsuse suurenemist. Pikaajalise ravi jooksul diklofenakiga (nt tablettide või suposiitidega) on ettevaatusabinõuna näidustatud maksafunktsiooni regulaarne jälgimine. Kui kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides püsivad või halvenevad, kui tekivad maksahaiguse nähud ja sümptomid või kui esinevad muud väljendused (nt eosinofiilia, nahalööbed), tuleb ravi diklofenakiga katkestada. Diklofenaki kasutamisel võib hepatiit esineda ilma prodromaalsete sümptomiteta. Ettevaatlikult tuleb diklofenakki kasutada maksa porfüüriaga patsientidel, sest see võib vallandada haigushooge.

Toimed neerudele

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

Süstekoha reaktsioonid

Pärast diklofenaki intramuskulaarset manustamist on teatatud süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas süstekoha nekroosist ja naha medikamentoosest embooliast, mida tuntakse ka Nicolau sündroomina (eriti pärast juhuslikku süstimist naha alla). Diklofenaki intramuskulaarsel manustamisel tuleb kasutada sobivat nõela ja süstimistehnikat (vt lõik 6.6 „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks”).

Hematoloogilised toimed

Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, on pikaajalise ravi jooksul diklofenakiga soovitatav jälgida vererakkude arvu.

Nagu teised MSPVA-d, võib ka diklofenak ajutiselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Hemostaasi häiretega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab bensüülalkoholi, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega, eriti raseduse, imetamise ning maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi maksimaalses ööpäevases annuses (150 mg), st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnevate koostoimete hulka kuuluvad diklofenaki süstelahusega ja/või teiste diklofenaki ravimvormide puhul täheldatud koostoimed.

Arvestada tuleb järgmiste koostoimetega.

CYP2C9 inhibiitorid

Soovitav on ettevaatus, kui diklofenakki kasutatakse koos CYP2C9 inhibiitoritega (nagu vorikonasool), mis diklofenaki ainevahetuse pärssimise tõttu võib põhjustada diklofenaki plasma maksimaalse kontsentratsiooni ning ekspositsiooni olulist suurenemist.

Liitium

Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada liitiumisisaldust plasmas. Soovitav on jälgida seerumi liitiumisisaldust.

Digoksiin

Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada digoksiinisisaldust plasmas. Soovitav on jälgida seerumi digoksiinisisaldust.

Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak samaaegsel manustamisel nõrgendada diureetikumide või antihüpertensiivsete ravimite (nt beeta-blokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet. Seepärast tuleb nimetatud kombinatsiooni manustada ettevaatusega ja patsientidel, eriti eakatel, tuleb perioodiliselt kontrollida vererõhku. Patsientidele tuleb tagada adekvaatne hüdreeritus ja kontrollida kombineeritud ravi alustamisel ja ravi jooksul neerufunktsiooni, seda eriti diureetikumide ja AKE inhibiitorite korral, et vältida nefrotoksilisust (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin ja takroliimus

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak suurendada tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilisust, mõjutades renaalseid prostaglandiine. Seetõttu tuleb nende ravimite kombineerimisel kasutada diklofenaki tavalisest väiksemaid annuseid.

Hüperkaleemiat põhjustavad ravimid

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, tsüklosporiini, takroliimuse või trimetoprimi kasutamine võib suurendada seerumi kaaliumisisaldust ja seda tuleb seetõttu sageli jälgida (vt lõik 4.4).

Kinoloonirea antibiootikumid

Üksikjuhtudena on kirjeldatud krambihoogude teket, mis võisid olla seotud kinoloonide ja MSPVA-de samaaegse kasutamisega.

Eeldatavad koostoimed

Teised MSPVA-d ja kortikosteroidid

Diklofenaki ja teiste süsteemsete MSPVA-de või kortikosteroidide samaaegne kasutamine võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid ja antiagregandid

Soovitav on ettevaatlik kasutamine, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusrisiki. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemisest. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

Süsteemsete MSPVA-de, sh diklofenaki ja SSRI-de samaaegne manustamine võib suurendada riski seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

Diabeediravimid

Kliiniliste uuringute põhjal võib diklofenakki manustada samaaegselt suukaudsete diabeediravimitega ilma et see mõjutaks kummagi ravimi kliinilist toimet. Siiski on üksikutel juhtudel kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemiliste toimete teket, mille puhul oli ravi ajal diklofenakiga vajalik kohandada diabeediravimite annuseid. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitatav kontrollida vere glükoosisisaldust.

Fenütoiin

Fenütoiini kasutamisel koos diklofenakiga on soovitatav fenütoiinisisalduse jälgimine plasmas, sest on oodata fenütoiini ekspositsiooni suurenemist.

Metotreksaat

Ettevaatus on vajalik, kui MSPVA-d, sh diklofenakki, on manustatud vähem kui 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, sest metotreksaadisisaldus veres võib suurenda ja toksilisus tugevneda.

CYP2C9 indutseerijad

Ettevaatusega tuleb suhtuda diklofenaki ja CYP2C9 indutseerijate (nagu rifampitsiin) samaaegsesse kasutamisse, mis võib põhjustada diklofenaki plasmakontsentratsiooni ja ekspositsiooni olulist vähenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed soovitude andmiseks fertiilses eas naistele.

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ebasoodsalt mõjutada raseduse kulgu ja/või embrüo/loote arengut. Andmed epidemioloogilistest uuringutest kui prostaglandiini inhibiitoreid on kasutatud raseduse varases staadiumis viitavad nurisünnituse suurenenud riskile ning samuti südame vääraarengule ja gastroskiisile. Südame vääraarengu absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt 1,5%-le.

Arvatavalt suureneb risk sõltuvalt annuse suurusest ja ravi kestvusest. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamise tulemusel suurenenud siirdamiseelne- ja järgne hukkumine ning embrüo/loote suremus.

Lisaks on teatatud loomadel erinevate vääraarengute, sealhulgas kardiovaskulaarsete vääraarengute juhtude suurenemisest, kui prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid on manustatud organogeneetilisel perioodil. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi diklofenakki kasutada, välja arvatud äärmisel vajadusel. Juhul kui rasestuda sooviv naine või juba rase naine kasutab raseduse esimesel või teisel trimestril diklofenakki, tuleb annus hoida nii madal kui võimalik ja ravikestus nii lühike kui võimalik.

Kolmandal trimestril võib prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine põhjustada lootele:

- kardiopulmonaarset toksilisust (arterioosijuha enneaegne sulgumine ja pulmonaarne hüpertensioon);
- neerude funktsioonihäired, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdramnioniga. Loote neerukahjustuse ja järgneva oligohüdramnioni riski on täheldatud MSPVR-ide (sealhulgas diklofenaki) kasutamisel alates raseduse 20. nädalast.

emale ja vastsündinule raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, hüübimisvastast toimet, mis võib ilmned ka väga väikest koguste korral;
- emakakontraktsioonide pärssimine, mille tulemusel sünnitus lükkub edasi või pikeneb.

Seetõttu on diklofenaki kasutamine raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega imendub diklofenak rinnapiima väikestes kogustes. Sellepärast ei tohi kõrvaltoimete vältimiseks vastsündinul diklofenakki rinnaga toitmise ajal manustada.

Fertiilsus

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenaki kasutamine kahjustada naise viljakust ning ei ole rasestuda soovivatele naistele soovitatav. Naisted, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma Diclaci kasutamise lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nägemishäirete, pearingluse, peapöörituse, uimasuse või teiste kesknärvisüsteemi häirete korral diklofenaki kasutamise ajal tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõttev kõrvaltoimete tabel.

Kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest kirjanduses teatatud kõrvaltoimed (tabel 1) on järjestatud MedDRA organsüsteemide klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse järjekorras alates kõige sagedamast. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil (CIOMS III):

väga sage ($> 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Järgmised kõrvaltoimed hõlmavad diklofenaki süstelahuse ja/või teiste diklofenaki ravimvormide nii lühi- kui ka pikaajalisel kasutamisel tekkinud kõrvaltoimeid.

Tabel 1 - Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv:	süstekoha abstsess
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv:	srombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	ülitundlikkus, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon (sh hüpotensioon ja šokk)
Väga harv:	angioödeem (sh näoturse)
Psühhiaatrilised häired	
Väga harv:	desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärritus, psühhootilised häired
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu, pearinglus
Harv:	unisus
Väga harv:	tundlikkushäired, mäluhäired, krampid, ärevus, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse muutused, tserebrovaskulaarne tüsistus
Silma kahjustused	
Väga harv:	nägemiskahjustus, hägune nägemine, kahelinägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	peapööritus
Väga harv:	tinnitus, kuulmiskahjustus
Südame häired	
Aeg-ajalt:	müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, südameklappimine, valu rinnus
Teadmata:	Kounise sündroom
Vaskulaarsed häired	
Väga harv:	hüpertensioon, vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv:	astma (sh düspnoe)
Väga harv:	pneumoniit

Seedetrakti häired

Sage:	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu, meteorism, söögiisu vähenemine
Harv:	gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, hemorraagiline diarröa, veriroe, seedetrakti haavand (verejooksu ja/või perforatsiooniga või ilma)
Väga harv:	koliit (sh hemorraagiline koliit ja haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit, glossiit, söögitoru kahjustused, membraanilaadsed soolestriktuurid, pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage:	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Harv:	hepatiit, ikterus, maksakahjustus
Väga harv:	fulminantne hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	lööve
Harv:	urtikaaria
Väga harv:	bulloosne dermatiit, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioon, purpur, Henochi-Schonleini purpur, kihelus

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv:	äge neerukahjustus (äge neerupuudulikkus), hematuuria, proteiinuuria, nefrootiline sündroom, tubulointerstitsiaalne nefriit, renaalne papillaarne kroos
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage:	süstekoha reaktsioon süstekohal, süstekoha valu, süstekoha induratsioon
Harv:	tursed, süstekoha nekroos

* Sagedus „aeg-ajalt“ pikaajalise ravi korral suure annusega (150 mg ööpäevas)

Kõrvaltoimed, mis on registreeritud turustamisjärgse kogemuse käigus (esinemissagedus teadmata)

Turustamisjärgse kogemuse käigus on selgunud järgmine diklofenaki kõrvaltoime. Kuna teave selle kõrvaltoime kohta on saadud määratlemata suurusega rühma vabatahtlikest kõrvaltoime teatistest, siis ei ole selle esinemissagedust võimalik usaldusväärselt hinnata, mistõttu see liigitatakse teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeks.

Tabel 0-2. Kõrvaltoimed, mis on registreeritud turustamisjärgse kogemuse käigus (esinemissagedus teadmata)

Süstekoha reaktsioonid

Naha medikamentoosne emboolia (*embolia cutis medicamentosa* ehk Nicolau sündroom)

Arteriaalsed trombootilised tüsistused

Kliiniline uuring ja epidemioloogilised andmed näitavad järjekindlalt diklofenaki kasutamisega seotud arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt südamelihaseinfarkt või insult) suurenenud riski, eriti suure annuse (150 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral. (Vt lõik 4.3 ja lõik 4.4).

Toimed nägemisele

Nägemishäired, nagu nägemiskahjustus, nägemise hägustumine või kahelinägemine, näivad olevat MSPVR-ide ravimiklassile omased toimed ja on ravi katkestamisel tavaliselt pöörduvad. Nägemishäirete tõenäoline mehhanism on prostaglandiinide ja teiste seotud ühendite sünteesi inhibeerimine, mis muudavad võrkkesta verevoolu regulatsiooni, põhjustades nägemises potentsiaalseid muutusi. Kui sellised sümptomid esinevad ravi ajal diklofenakiga, võib muude põhjuste välistamiseks kaaluda oftalmoloogilist läbivaatust.

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

Sümptomid

Diklofenaki üleannustamisel puudub tüüpiline kliiniline pilt. Üleannustamine võib põhjustada järgmisi sümptomeid nagu oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, pearinglus, tinnitus või krambid. Raske mürgistuse korral on võimalikud äge neerupuudulikkus ja maksafunktsiooni kahjustus.

Ravi

MSPVA-de, sh diklofenaki ägeda mürgistuse ravi, seisneb toetavates meetmetes ja sümptomaatilises ravis.

Tüsistuste, nt tekkinud hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krambihoogude, seedetrakti häire ja hingamisdepressiooni puhul tuleb kasutada toetavat ja sümptomaatilist ravi.

Ulatusliku valguga seondumise ja ekstensiivse metabolismi tõttu ei ole spetsiaalsetest ravivõtetest, nagu diureesi forsseerimine, dialüüs või hemoperfusioon, tõenäoliselt abi MSPVA-de, sh diklofenaki organismist väljutamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained; äädikhappe derivaadid ja sarnased ained, ATC kood: M01AB05

Toimemehhanism

Diclac sisaldab diklofenaknaatriumi, mittesteroidset koostisainet, millel on väljendunud reuma-, põletiku- ja valuvastased ning palavikku langetavad omadused. Toimemehhanismi aluseks peetakse katseliselt tõestatud prostaglandiinide sünteesi inhibeerimist. Prostaglandiinid mängivad suurt rolli põletiku, valu ja palaviku põhjustajatena.

In vitro ei pärsi diklofenaknaatrium proteoglykaani biosünteesi kõhres, kui kontsentratsioon on ekvivalentne inimesel saavutatud kontsentratsiooniga.

Farmakodünaamilised toimed

Reumaatiliste haiguste korral ilmneb diklofenaki põletikuvastaste ja valuvaigistavate omaduste abil kliiniline ravivastus, mida iseloomustavad selliste nähtude ja sümptomite leevendumine nagu valu rahuolekus, valu liikumisel, hommikune jäikus ja liigeste turse, aga ka funktsiooni paranemine.

Traumajärgsete ja postoperatiivsete põletikuseisundite puhul leevendab diklofenak kiiresti nii spontaanset valu kui ka valu liikumisel ja vähendab põletikulist turset ning haavaturset.

Kliinilistes uuringutes on ka leitud, et diklofenakil on väljendunud valuvastane toime mõõduka ja tugeva mittereumaatilise päritoluga valu puhul.

Samuti on tõestatud, et diklofenakil on soodne toime migreenihoo korral.

Kui diklofenaki kasutatakse koos opioididega postoperatiivse valu kupeerimisel, vähendab diklofenak oluliselt vajadust opioidide järele.

Diklofenaki ampullid on eriti kohased põletikuliste ja degeneratiivsete reumaatiliste haiguste esialgseks raviks ning mittereumaatilise päritoluga valulike seisundite raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 75 mg diklofenaki manustamist intramuskulaarse süste teel leiab imendumine aset kohe ning keskmine kontsentratsioon plasmas, mis on ligikaudu 2,5 mikrogrammi/ml (8 mikromol/l), saavutatakse ligikaudu 20 minuti pärast. Kui 75 mg diklofenakki manustatakse intravenoosse infusioonina rohkem kui 2 tunni jooksul, on maksimaalne kontsentratsioon plasmas ligikaudu 1,9 mikrogrammi/ml (5,9 mikromol/l). Lühema kestusega infusiooni järel on kontsentratsioon plasmas suurem, samas kui pikemaajalisel infusioonil saabub infusiooniirusega proportsionaalne platookontsentratsioon 3 kuni 4 tunni möödudes. Kui tippkontsentratsioon on saavutatud, väheneb intramuskulaarse süste korral sisaldus plasmas kiiresti, mis on kontrastis gastroresistentsete tablettide või suposiidide manustamisega.

Kontsentratsioonikõvera alune pindala AUC on intramuskulaarse või intravenoosse manustamise järel ligikaudu poole suurem kui pärast suukaudset või rektaalset manustamist, sest ligikaudu pool suukaudselt või rektaalselt manustatud diklofenaki kogusest metaboliseerub maksa esmakordsel läbimisel (esmase maksapassaaži toime).

Farmakokineetilised omadused ei muutu pärast korduvat manustamist. Soovitavatest manustamisintervallidest kinnipidamisel kumuleerumist ei esine.

Jaotumine

99,7% diklofenakist seondub seerumi valkudega, peamiselt albumiiniga (99,4%). Arvestuslik näiv jaotusruumala on 0,12 kuni 0,17 l/kg.

Diklofenak tungib sünoviaalvedelikku, kus maksimaalne kontsentratsioon on mõõdetud 2 kuni 4 tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saalumist plasmas. Sünoviaalvedelikus on näiv eritumise poolväärtusaeg 3 kuni 6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saalumist plasmas on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus juba suurem kui plasmas ja see jääb suuremaks kuni 12 tunniks.

Ühel imetaval emal tuvastati diklofenaki väike kontsentratsioon (100 ng/ml) rinnapiimas. Rinnapiima saava imiku poolt alla neelatav kogus on hinnanguliselt ekvivalentne annusega 0,03 mg/kg päevas.

Biotransformatsioon/metabolism

Diklofenaki biotransformatsioon toimub osaliselt puutumatu molekuli glükuronidatsiooni teel, kuid peamiselt üksik- ja multihüdroksüleerumise ning metoksüleerumise teel, mille tulemuseks on mitmed fenoolmetaboliidid (3'-hüdroksü-, 4'-hüdroksü-, 5-hüdroksü-, 4',5-dihüdroksü- ja 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenak), millest enamik konjugeeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Kaks nendest fenoolmetaboliitidest on bioloogiliselt aktiivsed, kuid palju vähemal määral kui diklofenak.

Eritumine

Diklofenaki kogu süsteemne kliirens plasmast on 263 ± 56 ml/min (keskmine väärtus \pm SD). Lõplik poolväärtusaeg plasmas on 1 kuni 2 tundi. Neljal metaboliidil, millest 2 on aktiivsed, on samuti lühike poolväärtusaeg - 1 kuni 3 tundi. Üks metaboliit, 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenak, omab palju pikemat poolväärtusaega plasmas. See metaboliit on siiski praktiliselt inaktiivne.

Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub uriiniga intaktse molekuli glükuroniidkonjugaadi ja metaboliitidena, millest enamus on samuti konverteeritud glükuroniidkonjugaatideks. Muutumatu toimeainena eritub vähem kui 1%. Ülejäänud annus elimineeritakse metaboliitidena sapi ja väljaheitega.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Imendunud kogus on lineaarne annuse suurusega.

Patsientide erirühmad

Ravimi imendumise, metabolismi ja eritumise suhtes ei ole täheldatud olulisi vanusest sõltuvaid erinevusi. Kuid mõnel eakal patsiendil põhjustas 15-minutiline veenisine infusioon 50% kõrgema plasmakontsentratsiooni, kui oli eeldatav noorte tervete isikute andmete põhjal.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei saa üksikannuse kineetika põhjal järeldada muutumatu toimeaine kuhjumist, kui rakendatakse tavapärasest annustamisskeemi. Kui kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min, on hüdroksümetaboliitide arvestuslik püsikontsentratsioon plasmas ligikaudu 4 korda suurem kui normaalsetel isikutel. Sellele vaatamata erituvad metaboliidid lõpuks sapi kaudu.

Maksakahjustus

Kroonilise hepatiidi või mitte-dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel on diklofenaki farmakokineetika ja metabolism samasugused kui ilma maksahaiguseta patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Diklofenaki akuutse ja kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud ettenähtud terapeutilises annuses kahjulikku toimet inimesele. Standardsetes prekliinilistes loomkatsetes ei avaldanud diklofenak hiirtele, rottidele ega küülikutele teratogeenset toimet.

Diklofenak ei avaldanud mõju rottide viljakusele. Välja arvatud minimaalne toksiline toime lootele emasloomale toksilise annuse juures, ei mõjutanud see järglaste pre-, peri- ega postnataalset arengut.

MSPVA (sealhulgas diklofenak) manustamine pärssis küülikutel ovulatsiooni ning implantatsiooni ja platsenta moodustumist rotil ja põhjustas enneaegse arterioosjuha sulgumise tiinel rotil. Rotil seostati diklofenaki emasloomale toksilisi annuseid düstokia, pikenenud gestatsiooni, loote vähenenud elulemuse ja emakasisese kasvu peetumisega. Diklofenaki nõrgad toimed nii reproduktiivsuse parameetritele ja sünnitusele kui ka arterioosjuha emakasisesele ahenemisele on seotud selle klassi prostaglandiini sünteesi inhibiitorite farmakoloogiliste tagajärgedega (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Atsetüülsüsteiin
Bensüülalkohol
Mannitool (E421)
Naatriumhüdroksiid
Propüleenglükool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi teiste süstelahustega segada.

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks tuleb diklofenaknaatriumi süstelahus lahjendada 0,9% füsioloogilise lahuse või 5% glükoosilahusega, mis on puhverdatud naatriumbikarbonaadi lahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on ampullid, milles on 3 ml süstelahust: 5 või 50 ampulli pakendis

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Diclac süstelahuse ampullid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Avada aseptilistes tingimustes. Mitte segada teiste süstelahustega.

Valmislahus tuleb manustada kohe. Infusioonilahust ei tohi pärast manustamiskõlblikuks muutmist säilitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

280799

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2022