

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclofenac-ratiopharm uno, 150 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 25 mg diklofenaknaatriumi kiiresti vabastavas tabletkihis ja 125 mg diklofenaknaatriumi prolungeeritud vabastavas kihis.

INN. *Diclofenacum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

Ümmargused, silindrilised, kaksikkumerad kolmekihilised tabletid. Kiht 1 ja 3 on valged, kiht 2 on kollakas-valge värvusega.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Diklofenaki annustamine toimub vastavalt haiguse raskusele. Diclofenac-ratiopharm uno sobib kasutamiseks krooniliste artriitide, eriti reumatoidartriidi korral.

Täiskasvanutele on soovitatav üks tablett (vastavalt 150 mg diklofenaknaatriumi) üks kord ööpäevas.

#### Lapsed

Diclofenac-ratiopharm uno ei ole ette nähtud kasutamiseks lastele ja noorukitele alla 18 eluaasta toimeaine suure sisalduse tõttu.

Ravi kestuse üle otsustab raviarst. Reumaatiliste haiguste korral võib vajalik olla ravimi pikaajaline kasutamine.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Tabletid tuleb sisse võtta tervelt (mitte poolitada, närida ega purustada), koos mõõduka koguse vedelikuga ja soovitatavalt toidukorra ajal.

### 4.3 Vastunäidustused

Diklofenakki ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülilitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- ebaselged verepildi muutused ja verehüübimishäired,
- anamneesis varasema MSPVA-te kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon,

- äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu),
- gastrointestinaalsed, tserebrovaskulaarsed või teised aktiivsed verejooksud,
- raske südamepuudulikkus,
- väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus,
- raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6),
- kui pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste prostaglandiini süntetaasi pärssivate ravimite manustamist on esinenud astmahood, urtikaaria või äge riniit,
- alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Diklofenakki tohib kasutada vaid äärmisel vajadusel ja ettevaatlikkusega järgmistel juhtudel:

- raseduse 1. ja 2. trimester (vt lõik 4.6),
- rinnaga toitmise periood (vt lõik 4.6),
- indutseeritav porfüüria,
- süsteemne erütematoosne luupus ja teised segakollagenoosid.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eriti hoolikas arstlik järelevalve on vajalik järgmistel juhtudel:

- seedetrakti vaevused või varasemalt teadaolevad mao-sooletrakti haavandid või soolepõletikud (haavandiline koliit, Crohni tõbi),
- kõrgvererõhutõbi ja/või südamepuudulikkus,
- eelnevalt kahjustatud neerufunktsioon,
- rasked maksafunktsioonihäired,
- vahetult suurte operatsioonide järgselt,
- eakate patsientide puhul.

#### ***Eakad***

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

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.2, ja allpool *Seedetrakti riskid* ja *Kardiovaskulaarsed riskid*).

Diclofenac-ratiopharm'i kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-te sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist.

#### ***Astmaga patsiendid***

Patsiendid, kes põevad bronhiaalastmat, allergilist nohu (pollinoos), kellel on nina limaskesta hüpertroofia (ninapolüübid) või kroonilised obstruktiivsed hingamisteede haigused, tohivad diklofenakki tarvitada vaid arstliku kontrolli all ja kindlaid ettevaatusabinõusid jälgides, kuna on suurenenud oht allergiliste reaktsioonide tekkeks.

Need võivad avalduda astmahoogudena (nn analgeetikumidest indutseeritud astma), Quincke ödeemi või urtikaariana.

Sama kehtib ka patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkus teiste ravimite osas, sest Diclofenac-ratiopharm'i kasutades on sel juhul kõrgeenenud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks.

Diklofenak võib pärssida ajutiselt trombotsüütide agregatsiooni. Hüübivushäiretega patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Ettevaatus on vajalik:

- kõrgeenenud krambivalmiduse korral,
- intraventrikulaarsete ülejuhtehäirete ja I astme AV blokaadi korral.

Hüübimishäiretega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.3).

Pikaajalise diklofenakravi korral tuleb regulaarselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ning verepilti (vt lõik 4.8).

### ***Toimed maksale***

Diklofenakravi tuleks lõpetada, kui ilmnevad maksahaiguse (nt hepatiidi) kliinilised sümptomid või muud ilmingud (eosinofiilia, nahalööve jne). Lisaks maksaensüümide aktiivsuse tõusule on harva tekkinud tõsised maksareaktsioonid, kaasa arvatud üksikutel juhtudel surmaga lõppenud fulminantne hepatiit. Hepatiit võib esineda ilma eelsümptomiteta. Hepaatilise porfüüriaga patsientide puhul tuleb diklofenakki kasutada ettevaatlikult, kuna see ravim võib vallandada podagrahoo.

Kuna prostaglandiinid etendavad tähtsat osa neerude vereringe alalhoidmisel, tuleb ettevaatlik olla südame või neeruhaigustega patsientide, vanurite ja diureetikumravigi patsientide puhul ning dehüdratsiooniga patsientide puhul, samuti enne ja pärast suuremaid kirurgilisi operatsioone.

### ***Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid***

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

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

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsel riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsientide tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalumist. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suurenedada 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.

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

### ***Seedetrakti riskid***

*Seedetrakti verejooks, haavand ja perforatsioon:* Potentsiaalselt letaalsel seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-te kasutamisega ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesis või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-te 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. 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 protonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi algul. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

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

MSPVA-id tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna 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.

#### ***Nahareaktsioonid***

MSPVA-te kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, milledest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Diclofenac-ratiopharm uno manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskestast kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Valuvaigistavate ravimite harjumusliku kasutamise korral (eriti kui kasutatakse kombineeritult erinevaid valuvaigistavaid ravimeid) esineb oht neerukahjustuse tekkeks (analgeetikum-nefroopaatia).

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib ka diklofenakiga harva esineda allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi/anafülaktoideid reaktsioone, mis võivad tekkida ka eelneva kokkupuuteta ravimiga. 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 pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Koagulatsioonihäirega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Valuvaigistite pikaajalisel suurtes annustes kasutamisel võivad tekkida peavalud, mis suurendatud ravimi annusega ei leevendu.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### *Digoksiin, fenütoiin, liitium:*

Diklofenaki ja digoksiini, fenütoiini, liitiumipreparaatide samaaegsel kasutamisel võib tõusta nende ravimite plasmakontsentratsioon.

##### *Diureetikumid, beetablokaatorid, ACE inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid:*

Diklofenak võib vähendada vererõhku alandavate (antihüpertensiivsed ravimid) ja diureetiliste ravimite toimet.

Diklofenak võib vähendada ACE inhibiitorite toimet, ravimite samaaegsel kasutamisel võib edaspidiselt suurendada oht neerupuudulikkuse tekkeks.

Diklofenaki ja kaaliumi säästvate diureetikumide samaaegne kasutamine tõstab vereplasma kaaliumisisaldust (hüperkaleemia), mistõttu on vajalik vereplasma kaaliumisisalduse kontroll.

##### *Teised MSPVA-d ja glükokortikoidid:*

Diklofenaki ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või glükokortikosteroidide samaaegsel kasutamisel on suurenenud oht seedetrakti kõrvaltoimete (verejooksu või haavandi) tekkeks.

##### *Metotreksaat:*

Diklofenaki tarvitamine 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist võib suurendada metotreksaadi kogust vereplasmas ja põhjustada metotreksaadi kõrvaltoimete ilmnemist.

##### *Probenetsiid ja tugevatoimelised CYP2C9 inhibiitorid:*

Probenetsiid ja sulfiinpüraasoon pärsivad diklofenaki eritumist organismist.

##### *Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid:*

Antikoagulantide ja antiagregantide kasutamisel on soovitatav olla ettevaatlik, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusriski. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemist. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

*Süsteemsete MSPVA-d ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid:*

Süsteemsete MSPVA-te, sh diklofenak, ja selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite samaaegsel kasutamisel võib suurened risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

*Tsüklosporiin:*

MSPVA-d (sh diklofenaknaatrium) võivad suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust.

*Antidiabeetilised ravimid:*

Üksikjuhtudel on diklofenaki tarvitamisel täheldatud veresuhkruväärtuste muutusi, mis nõudsid diabeediravimite annuste kohandamist. Seetõttu on soovitatav antidiabeetiliste ravimite tarvitamisel koos diklofenakiga kontrollida veresuhkru väärtusi.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Raseduse viimasel trimestril on diklofenak vastunäidustatud.

Kuna mõju prostaglandiinide sünteesi pärssimisele raseduse ajal on ebaselge, ei tohiks diklofenakki raseduse esimese 6 kuu jooksul kasutada. Seni puuduvad piisavad kogemused ravimi kasutamisest inimestel raseduse ajal.

Diklofenak võib põhjustada sünnitegevuse nõrkust, enneaegset arterioosjuha sulgumist, suurenenud verekaotust emal ja lapsel ning tursete teket emal.

##### Imetamine

Diklofenak ning tema metaboliidid erituvad mõningal määral rinnapiima.

Kuna kindlaid kõrvaltoimeid seni imikutel täheldatud pole, siis ei ole vajalik rinnaga toitmist lühiajalise ravi korral katkestada. Pikaajalise või suurtes annustes ravimi kasutamise korral tuleb rinnaga toitmine katkestada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Diklofenakravi ajal võivad ilmneda kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed nagu uimasus ja pearinglus, mis võivad üksikjuhtudel vähendada autojuhtimis- ja liikuvvahenditega töötamise võimet või tekitada tasakaaluhäireid tööl.

Sama kehtib ka ravimi kasutamise kohta koos alkoholiga.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed on peamiselt annusest sõltuvad ja individuaalsed. Seedetrakti verejooksude (gastriidid, erosioonid, haavandid) tekke oht on eelkõige sõltuvuses annusest ja ravikuuri kestvusest. Patsiente peab informeerima, et veriroe, veriokse ja verise kõhulahtisuse sümptomite esinemisel tuleb ravi kohe katkestada ja sellest raviarsti informeerida.

***Kõrvaltoimed on jaotatud järgmiste esinemissageduste järgi:***

**Väga sage** (esineb rohkem kui ühel patsiendil 10-st)

**Sage** (esineb 1 kuni 10 patsiendil 100-st)

**Aeg-ajalt** (esineb 1 kuni 10 patsiendil 1000-st)

**Harv** (esineb 1 kuni 10 patsiendil 10 000-st)

**Väga harv** (esineb vähem kui 1 patsiendil 10 000-st)

**Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

##### Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus; düspepsia, kõhuvalu, kõhupuhitus, söögiisu vähenemine.

Harv: gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, hemorraagiline diarröa, verirot, seedetrakti haavand (verejooksu ja/või perforatsiooniga või ilma).

Väga harv: koliit (sh hemorraagiline koliit ja haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit (sh haavandiline stomatiit), glossiit, söögitoru kahjustused, soolestikuhaigused, pankreatiit.

Teadmata: isheemiline koliit.

#### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus.

Harv: uimasus.

Väga harv: paresteesia, mäluhäired, krampid, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse häired, insult.

#### Silma kahjustused

Väga harv: nägemishäired (ähmane nägemine või topeltnägemine).

#### Psühhiaatrilised häired.

Väga harv: desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärrituvus, psühhootilised reaktsioonid.

#### Kõrva ja labürindi kahjustused.

Sage: vertiigo.

Väga harv: tinnitus, kuulmishäired.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve.

Harv: urtikaaria.

Väga harv: bulloosne reaktsioon, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliativne dermatiit, juuste väljalangemine, valgustundlikkusreaktsioon, purpur, allergiline purpur, sügelus.

#### Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus, hematuria, proteiuria, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, renaalne papillaarne kroos.

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Harv: hepatiit, ikterus, maksakahjustus.

Väga harv: fulminantne hepatiit, maksane kroos, maksapuudulikkus.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos.

#### Vaskulaarsed häired

Väga harv: hüpertensioon, vaskuliit.

#### Südame häired

Väga harv: südamepekslemine, valu rinnus, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt.

Teadmata: Kounise sündroom

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: astma (sh düspnoe).

Väga harv: pneumoniit.

#### Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon (sh hüpotensioon ja šokk).

Väga harv: angioneurootiline ödeem (sh näoturse).

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: tursed.

Üksikutel juhtudel võib MSPVA-de tarvitamise perioodil infektsioosete põletike kulg halveneda (nt nekrotiseeruv fastsiit). See on seotud selle ravimgrupi toimemehhanismiga.

Kui diklofenakravi ajal tekivad põletiku tunnused (punetus, turse, valu, temperatuuri tõus) või olemasolevad haigustunnused süvenevad, peaks patsient kohe konsulteerima raviarstiga; vajalikuks võib osutuda infektsioonivastane või antibakteriaalne ravi.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas), võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üleannustamise sümptomitena võivad tekkida järgmised nähud: peavalu, pearinglus, uimasus, teadvuskadu, lastel ka lihastõmbused, mao-seedetrakti häired (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine). Hiljem võib tekkida mao-seedetrakti verejooks, maksa- ja neerufunktsiooni häired.

#### Ravi

Spetsiifiline diklofenaki antidoot puudub. Ravimi üledoseerimise korral on ravi sümptomaatiline. Tablettide eemaldamiseks organismist võib esile kutsuda oksendamist, teha maoloputust või manustada ravimi resorbtsiooni aeglustamiseks aktiivsütt.

Kuna mittesteroidsed antiflogistikumid seonduvad hästi plasmavalkudega, siis ravimi elimineerimiseks organismist pole diureesi forsseerimine ja hemodialüüs efektiivsed.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

**Farmakoterapeutiline grupp:** mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained;

ATC-kood: M01AB05.

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim, mis prostaglandiinide sünteesi pärssides on toimiv loomkatsete põletikumudelites.

Inimestel vähendab diklofenak põletikust tingitud valu, turset, palavikku, pärsib ADP- ja kollageeninindutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Tavaliste gastroresistentsete ravimvormide suukaudsel manustamisel imendub diklofenak mao distaalsest osast täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse sõltuvalt maopassažist 1...16 tunni pärast, keskmiselt 2...3 tunni jooksul.

Suukaudselt manustatud diklofenak allub esmasele maksametabolismile; ainult 35...70% imendunud toimeainest eritub muutumatu posthepaatilisse ringesse. Umbes 30% toimeainest eritub metaboliitidena väljaheitega. Umbes 70% toimeainest elimineerub pärast maksametabolismi

(hüdrosüülimine ja konjugatsioon) farmakoloogiliselt inaktiivsete metaboliitidena uriiniga. Sõltuvalt maksa- ja neerufunktsioonist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ca. 2 tundi. Plasmavalkudega seostub ca 99%.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### *Äge toksilisus*

Loomkatsetes ei ole ägeda mürgistuse nähtude osas lisainformatsiooni andnud.

*Krooniline toksilisus.* Kroonilist toksilisust on uuritud rottidel, koertel, ahvidel. Sõltuvalt loomaliigist on toksilised annused 0,5...2,0 mg/kg kehakaalu kohta. Need põhjustavad seedetrakti haavandeid ja muutusi verepildis.

#### *Mutageenne ja kantserogeenne toime*

*In vitro* ja *in vivo* katsetes ei ole diklofenakil mutageenset toimet ilmnenud.

Loomkatsetes hiirte ja rottidega pole diklofenaki kantserogeensus kinnitust leidnud.

Metaboliidi 2, 6 Xylidin kantserogeensus on uuritud rottidel eriti tundlike testimissüsteemidega (transplantaarne ekspositsioon ja sünnijärgne 2-aastane suurtes annustes manustamine). Tulemuseks on peamiselt ninakõrvalurgete (*Ethmoturbinalia*) hea- ja pahaloomulised kasvavad. Kuna inimestel pole kantserogeenne toime välistatud, ei ole lidokaiini sisalduse tõttu süstelahust soovitatav kasutada suurtes annustes ja pikka aega.

#### *Reproduktsioonitoksilisus*

Diklofenaki embrüotoksilisust on uuritud 3 loomaliigil (rottidel, hiirtel, küülikutel). Ravimi toksiliste annuste juures ilmnes loote surma ja kasvupeetust. Väärarenguid ei esinenud. Tiinuse kestus ja sünnitegevuse aeg pikenesid diklofenaki manustamisel. Ravimi toimet viljakusele ei ole täheldatud. Ravimi annused, mis on toksilistest annustest väiksemad, ei põhjustanud järglastel postnataalses perioodis mingeid arenguhäireid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos, mannitool, polüvidoon, talk, mikrokristalliline tselluloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, hüdrogeenitud riitsinusõli, etüütselluloos, naatriumtärklisglükolaat tüüp A, kollane raudoksiid E172

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blister pakendis on 20, 50 või 100 tabletti.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA



ratiopharm GmbH  
Graf-Acro-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

310400

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2020