

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclac 100 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett (retardtablett) sisaldab 100 mg diklofenaknaatriumi.
INN. *Diclofenacum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 98,1 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge, ümmargune ja kaksikkumer, 9 mm läbimõõduga tablett

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi:

- põletikuliste ja reumaatiliste haiguste degeneratiivsed vormid: reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, osteoartriit ja spondülartriit, lülisamba valulikud sündroomid, liigesevälised reumaatilised haigused;
- posttraumaatiline ja postoperatiivne valu, põletik ja turse;
- düsmenorröa.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, soovitatavalt söögi ajal, koos vedelikuga. Tablette ei tohi poolitada ega närida.

Täiskasvanud

Soovitatav algannus on 100...150 mg ööpäevas. Kergematel juhtudel, samuti pikaajalise ravi korral on tavaliselt piisav 75...100 mg ööpäevas.

Kui sümptomid on kõige tugevamad öösiti või hommikuti, on Diclac 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette soovitatav manustada öhtul.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid

Diclac 100 mg ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel ei ole üldiselt vaja algannust muuta. Sellegipoolest on vastavalt üldisele ravipraktikale vajalik ettevaatus, eriti nõrgestatud või madala 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 Diclac 100'ga ainult pärast hoolikat kaalumist annuses ≤ 100 mg ööpäevas ning mitte rohkem kui 4 nädalat (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Diclac 100 mg on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annustamist uuritud, seega ei saa anda soovitusi annustamise kohandamiseks. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral tuleb Diclac 100 mg kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Diclac 100 mg 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 Diclac 100 mg kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Äge või anamneesis korduv mao või soolte 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 maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.4).
- Sarnaselt kõikidele mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele (MSPVA) on diklofenak vastunäidustatud ka patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamine kutsub esile astmat, angioödeemi, urtikaariat või ägedat nohu (s.o. MSPVA poolt põhjustatud ristreaktsioonid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- 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 osutuda 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-Johnson'i 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

Kõrvaltoimeid saab vähendada kasutades väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja allpool *Toimed seedetraktile ja Kardiovaskulaarsed toimed*).

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 kõrgem. Vastavalt üldisele ravipraktikale soovitatakse eakatele (eriti nõrgestatud või madala 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 sagedamini MSPVA-de vastu reaktsioone nagu astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus/ analgeetikum-astma), Quincke'i ödeem või urtikaaria. Seepärast on nende patsientide puhul vajalikud erilised ettevaatusabinõud (valmisolek hädaolukorrale). Sama kehtib ka patsientide kohta, kes on allergilised teistele toimeainetele, nt on varem tekkinud nahareaktsioonid, pruritus või urtikaaria.

Toimed seedetraktile

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

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, on ka diklofenaki kasutamisel hädavajalik hoolikas meditsiiniline jälgimine, kusjuures erilist 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 kõrgem 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 ebataavalisest seedetrakti sümptomist (eriti verejooksust). Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu süsteemsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape) või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.5). Kui Diclac 100 mg 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, 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 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 kerge 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. 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.

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

langusega 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.

Hematoloogilised toimed

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

Sarnaselt teistele MSPVA-dele, võib ka diklofenak ajutiselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Hemostaasi häiretega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Diclac 100 mg sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnevate koostoimete hulka kuuluvad diklofenaki gastroresistentsete tablettidega ja/või teiste diklofenaki ravimvormide puhul täheldatud koostoimed:

Arvestada tuleb järgmiste koostoimetega.

CYP2C9 inhibiitorid

Soovitatav 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.

CYP2C9 indutseerijad

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

Liitium

Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada liitiumi sisaldust plasmas. Soovitatav on jälgida seerumi liitiumi sisaldust.

Digoksiin

Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada digoksiini sisaldust plasmas. Soovitatav on jälgida seerumi digoksiini sisaldust .

Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid

Sarnaselt teistele MSPVA-dele võib diklofenak samaaegsel manustamisel vähendada 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 kaaliumisäästvate diureetikumide, tsüklosporiini, takroliimuse või trimetoprimi kasutamine võib suurendada seerumi kaaliumi sisaldust 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 glükokortikosteroidid

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 soovitav 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 diklofenakravi ajal vajalik kohandada diabeediravimite annuseid. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitatav kontrollida vere glükoosi sisaldust.

Fenütoiin

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

Metotreksaat

Ettevaatus on vajalik, kui MSPVA-d, sh diklofenak, on manustatud vähem kui 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, kuna metotreksaadi sisaldus veres võib tõusta ja toksilisus suurened.

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 väärarengule ja gastroskiisile. Südame väärarengu absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt 1,5%-le.

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

Lisaks on teatatud loomadel erinevate väärengute, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärengute 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 raseduda 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 oligohüdrarnioniga. Loote neerukahjustuse ja järgneva oligohüdrarnioni 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 raseduda soovivatele naistele soovitatav. Naised, kellel on probleeme rasedumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma Diclac 100 mg 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 esinemissageduse järjekorras alates kõige sagedamast. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse 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 toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja/või teiste diklofenaki ravimvormide nii lühi- kui ka pikaajalisel kasutamisel tekkinud kõrvaltoimeid.

Tabel 1 - Kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv:	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Ülitundlikkus, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon (sh hüpotensioon ja šokk)

Väga harv:	Angioneurootiline ödeem (sh näoturse)
Psühhiaatrilised häired	
Väga harv:	Desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärritus, psühhootilised häired
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu, pearinglus
Harv:	Unisus
Väga harv:	Tundlikkushäired, mäluhäired, krambid, 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, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
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, verirote, 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, membraanilaadsed soolestriktuurid, pankreatiit
Teadmata:	Isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Harv:	Hepatiit, ikterus, maksakahjustus
Väga harv:	Fulminantne hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Nahalööve
Harv:	Urtikaaria
Väga harv:	Bulloosne dermatiit, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioon, purpur, Henoch-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	
Harv:	Tursed

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

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 pikaajalisel ravi korral. (Vt lõik 4.3 ja 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

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

Tüsistuste, nt hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krambihooegade, seedetrakti häire ja hingamise depressiooni 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.

Potentsiaalselt ohtliku annuse manustamisel võib kaaluda aktiivsöe manustamist ja eluohtliku annuse manustamisel maosisu eemaldamist (nt oksendamine, maoloputus).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Diclac 100 mg 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 valule. Kliinilistes uuringutes on samuti selgunud, et primaarse düsmenorröa korral võimaldab diklofenak valu leevendada ja verejooksu ulatust vähendada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast mao läbimist imendub diklofenak gastroresistentsetest tablettidest täielikult. Kuigi imendumine on kiire, võib selle algus hilineda tableti maohappekindla katte tõttu.

Pärast ühe 50 mg tableti manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (1,5 mikrogrammi/l e 5 mikromooli/l) keskmiselt 2 tunni möödudes.

Tablett läbib mao aeglasemalt, kui see võetakse sisse koos toiduga või pärast sööki, võrreldes enne sööki võetuga, kuid imenduva diklofenaki kogus jääb muutumatuks.

Kuna ligikaudu pool diklofenaki kogusest metaboliseerub maksa esmakordsel läbimisel (esmise maksapassaaži toime), on ka kontsentratsioonikõvera alune pindala AUC suukaudse või rektaalse manustamise järel ligikaudu poole väiksem kui pärast ekvivalentse parenteraalse annuse manustamist. Ekvivalentsete annuste (mg/kg kehakaalu kohta) manustamisel on lastel plasmas saavutatud kontsentratsioon sarnane täiskasvanutega.

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 saabumist plasmas. Sünoviaalvedelikus on näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg 3 kuni 6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumist on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus juba suurem kui plasmas ja see jääb suuremaks kuni 12-ks 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

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.

Neerukahjustusega patsientidel ei saa üksikannuse kineetika põhjal järeldada muutumatu toimeaine kuhjumist, kui rakendatakse tavapärast 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. 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 düstookia, 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

Magneesiumstearaat
Laktoos
Metüülhüdroksüpropüülselluloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett; 20 tk, 50 tk või 100 tk pakendis

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGLOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

368001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2022