

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voltaren Retard, 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 100 mg diklofenaknaatriumi.

INN. *Diclofenacum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Roosad ümarad (diameetriga 9,1...9,3 mm ja paksusega 4,0...4,8 mm) kaksikkumerad faasitud servadega tabletid. Ühele poolele musta tindiga trükitud "CGC", teisele poolele "CG".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi:

- Põletikuliste ja reumaatiliste haiguste degeneratiivsed vormid: reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, osteoartriit ja spondülartriit, lüülsamba valulikud sündroomid, liigesevälised reumaatilised haigused;
- Posttraumaatiline ja postoperatiivne valu, põletik ja turse;
- Düsmenorröa.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lähtuvalt üldistest soovitustest tuleks annust kohaldada individuaalselt. Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks on vajalik (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 mg kuni 150 mg ööpäevas, mis vastab ühele Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavale tabletile.

Kergematel juhtudel ja pikaajalise ravi korral on tavaliselt piisavaks annuseks 75 mg kuni 100 mg ööpäevas.

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

Lapsed ja noorukid

Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on vastunäidustatud alla 18-aastastel lastel ja noorukitel nende suure toimeainesisalduse tõttu (vt lõike 4.3 ja 5.1).

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel ei ole üldiselt vaja algannust muuta (vt lõik 4.4). Sellegipoolest on vastavalt üldisele ravipraktikale vajalik ettevaatus, eriti nõrgestatud või madala kehakaaluga patsientidel. Soovitatav on kasutada väikseimat efektiivset annust ning jälgida patsiente seedetrakti verejooksude tekke osas.

Kardiovaskulaarne risk

Kardiovaskulaarse haiguse või mitteravitid hüpertensiooniga patsientidel ei ole ravi Voltareniga üldiselt soovitatav. Vajadusel võib kardiovaskulaarse haiguse, mitteravitid hüpertensiooni või märkimisväärsete kardiovaskulaarse haiguse riskifaktoritega patsiente ravida Voltaren Retardiga ainult pärast hoolikat kaalumist annuses kuni 100 mg ööpäevas ning mitte rohkem kui 4 nädalat (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Voltaren Retard on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3). Neerukahjustusega patsientidel ei ole annustamist uuritud, seega ei saa anda soovitusi annustamise kohandamiseks. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral tuleb Voltaren Retardi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Voltaren Retard on vastunäidustatud 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 Voltaren Retardi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise aine suhtes.
- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand, verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu) või perforatsioon (vt lõik 4.4).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- Raske maksa-, neeru- ja südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Sarnaselt kõikidele mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele (MSPVA) on Voltaren Retard vastunäidustatud neile, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamine kutsus esile astmat, angioödeemi, urtikaariat või ägedat nohu (s.o. MSPVA poolt põhjustatud ristreaktsioonid) (vt lõik 4.4).
- Alla 18-aastased noorukid ja lapsed.
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Kõigi MSPVA-de, sh diklofenaki puhul on teatatud seedetrakti verejooksust, haavandist või perforatsioonist, mis võib osutada fataalseks ja mis võivad tekkida ükskõik millises ravi faasis ilma eelnevate sümptomiteta või kui patsiendil ei ole anamneesis esinenud raskeid seedetrakti sümptomeid. Raskemad tagajärjed võivad tekkida just eakamatel patsientidel. Kui Voltaren Retardi manustamise ajal on tekkinud seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, milledest 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: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Voltaren Retardi manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskestast kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Põletikusümptomite maskeerimine

Sarnaselt teistele MSPVA-dele võivad allergilised reaktsioonid harvadel juhtudel tekkida (sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid) diklofenakiga ka siis, kui ravimit pole varem kasutatud. Oma farmakodünaamilistest omadustest tingituna võib diklofenak sarnaselt teistele MSPVA-dele maskeerida põletiku sümptomeid.

Ettevaatusabinõud

Üldised

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

Koostoimed MSPVA-dega: Voltaren Retardi kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-de sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist täiendavate kõrvaltoimete riski tõttu (vt lõik 4.5).

Eakad: Vanuritel 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 ravimit manustada ettevaatusega. Soovitav on kasutada väikseimat efektiivset annust (vt ka lõik 4.2).

Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad sahharoosi, mistõttu harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid, samuti glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohiks seda ravimit võtta.

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 talumatuse/analgeetikum-astma), Quincke'i ödeemi või urtikaariat. 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.

Toimed seedetraktile

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

Sarnaselt teistele MSPVA-dele, sh diklofenak, tohib Voltaren Retardi manustada väga ettevaatlikult seedetrakti haigusele viitavate sümptomite korral või seedetrakti haavandi, verejooksu või perforatsiooni esinemisel anamneesis (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 vanuritel. 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 prootonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti 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, antikoagulantid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui Voltaren Retard-ravi ajal tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada. MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna MSPVA-d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

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

MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga.

Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete potentsiaalse riski vähendamiseks tuleks 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 suureneda 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

Hoolikas jälgimine on vajalik Voltaren Retardi määramisel halvenenud maksafunktsiooniga patsientidele, sest nende seisund võib halveneda.

Sarnaselt teistele MSPVA-dele, sh diklofenak, võib Voltaren Retard põhjustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Voltaren Retardi pikaajalise ravi korral on soovitatav regulaarselt jälgida maksafunktsiooni. Kui maksafunktsiooni kahjustus säilib või süveneb, või kui tekivad muud häired (eosinofiilia, nahalööbed), tuleb ravi katkestada. Diklofenaki kasutamiseiga võib alata ilma prodromaalsümptomiteta hepatiit.

Ettevaatlikult tuleb Voltaren Retardi kasutada maksa porfüüria korral, sest ravim võib provotseerida hoogu.

Toimed neerudele

Seoses MSPVA-de, sh diklofenaki raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest, mistõttu on eriline ettevaatus vajalik südame- ja neerufunktsiooni häirega, anamneesis hüpertensiooniga 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.

Toimed verepildile

Kui Voltaren Retardi manustatakse pikema aja vältel, tuleks sarnaselt teistele MSPVA-dele jälgida verepilti.

Hoolikas jälgimine on vajalik ka verehüübimishäiretega patsientide puhul, kuna Voltaren Retard võib pöördvalt inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnev puudutab Voltaren Retard toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega täheldatud koostoimeid ja/või koostoimeid, mida on täheldatud ka teiste diklofenaki ravimvormide puhul:

CYP2C9 inhibiitorid: ettevaatusega tuleb suhtuda diklofenaki ja CYP2C9 inhibiitorite (nagu vorikonasool) samaaegsesse kasutamisse, mis võib viia diklofenaki maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja diklofenaki ekspositsiooni olulise tõusuni.

CYP2C9 indutseerijad: ettevaatusega tuleb suhtuda diklofenaki ja CYP2C9 indutseerijate (nagu rifampitsiin) samaaegsesse kasutamisse, mis võib viia diklofenaki plasmakontsentratsiooni ja diklofenaki ekspositsiooni olulise languseni.

Liitium: samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada liitiumi sisaldust plasmas. Soovitatav on jälgida seerumi liitiumisisaldust.

Digoksiin: samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada digoksiini sisaldust plasmas. Soovitatav on jälgida seerumi digoksiinisisaldust.

Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid: sarnaselt teistele MSPVA-dele võib diklofenak samaaegsel manustamisel pärssida diureetikumide või antihüpertensiivsete ravimite (nt beeta-adrenoblokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid) toimet. Seepärast tuleb nimetatud kombinatsiooni manustada ettevaatusega ja patsientidel, eriti eakatel, tuleks perioodiliselt kontrollida vererõhku. Patsientidele tuleks 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).

Teised MSPVA-d ja glükokortikosteroidid: suurenenud risk seedetrakti verejooksu või haavandi tekkeks (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid ja antiagregandid: soovitatav on ettevaatlik kasutamine, 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.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid: suurenenud risk seedetrakti verejooksuks (vt lõik 4.4).

Diabeediravimid: kliiniliste uuringute põhjal võib diklofenakki manustada samaaegselt suukaudsete diabeediravimitega ning see ei mõjuta kummagi ravimi kliinilist toimet. Siiski on üksikute juhtudena kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemiliste toimete teket, mille puhul tuli diklofenakravi ajal kohandada diabeediravimite annuseid. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitatav kontrollida vere glükoosisisaldust.

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.

Tsüklosporiin: sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust mõjutades renaalseid prostaglandiine. Seetõttu tuleb kasutada diklofenaki tavalisest väiksemaid annuseid.

Hüperkaleemiat põhjustavad ravimid: Samaaegne kaaliumisäästvate diureetikumide, tsüklosporiini, takroliimuse või trimetoprimi kasutamine võib põhjustada kaaliumitaseme tõusu, mida tuleb seetõttu sageli jälgida (vt lõik 4.4).

Kinolooniregulaatorid: üksikjuhtudena on kirjeldatud krambihoogude teket, mis võib olla seotud kinoloonide ja MSPVA-de samaaegse kasutamisega.

Kolestipool ja kolestüramiin: kolestipool ja kolestüramiin võivad kiirendada või aeglustada diklofenaki imendumist. Seetõttu on soovitatav diklofenakki manustada 1 tund enne või 4...6 tundi pärast kolestipooli/kolestüramiini manustamist.

Fenütoiin: fenütoiini ja diklofenaki samaaegsel kasutamisel on fenütoiini toime oodatava suurenemise tõttu vajalik fenütoiini plasmakontsentratsiooni jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelises eas olevad naised

Viljastumisvõimelises eas olevate naiste jaoks ei saa andmete puudumise tõttu soovitusi anda.

Rasedus

Diklofenaki kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Mõned epidemioloogilised uuringud viitavad raseduse katkemise ja/või südame väärarendite ja gastroskiisi suurenenud riskile pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori (nagu näiteks MSPVA) kasutamist raseduse varases perioodis, kuid üldandmed pole lõplikud. Raseduse esimesel ja teisel trimestril võib Voltaren Retardi kasutada ainult äärmisel vajadusel juhul kui oodatav kasu emale kaalub üle riskid lootele. Voltaren Retardi kasutamine raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud, kuna raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada emaka kontraktsioonide inhibeerimist ja/või arterioosjuha enneaegset sulgumist (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega imendub diklofenakki rinnapiima väikestes kogustes. Kõrvaltoimete vältimiseks vastsündinul on Voltaren Retardi manustamine rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib Voltaren Retardi kasutamine mõjutada naise viljakust ja ei ole soovitatav naisele, kes soovib rasestuda. Naised, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma Voltaren Retardi kasutamise lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest või kirjandusest pärinevad kõrvaltoimed (Tabel 1) on järjestatud vastavalt MedDRA süsteemi organite klassifikatsioonile. Igas organite klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasematest. Igas sageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhinevad vastavad kõrvaltoimete sageduse kategooriad järgmisel terminoloogial (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). Tabelis on toodud Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega täheldatud kõrvaltoimed ja/või kõrvaltoimed, mida on täheldatud ka teiste diklofenaki lühikese või pika toimega ravimvormide puhul.

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:	Angioödem (sh näoturse).
Psühhiaatrilised häired	

Väga harv:	Desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärrituvus, psühhootilised häired.
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu, pearinglus.
Harv:	Uimasus.
Väga harv:	Tundlikkushäired, mäluhäired, krambid, ärevus, treemor, aseptiline meningiit, düsgeusia, tserebrovaskulaarne kahjustus.
Silma kahjustused	
Väga harv:	Nägemiskahjustus, nägemisteravuse vähenemine, kahelinägemine.
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus.
Väga harv:	Kohin kõrvus, kuulumislangus.
Südame häired	
Aeg-ajalt*:	Müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, südameklappimine, valu rindkeres.
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, valu epigastriumis, meteorism, söögiisu vähenemine.
Harv:	Gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, hemorraagiline diarröa, veriroe, peptiline haavand veritsuse ja/või perforatsiooniga või ilma.
Väga harv:	Koliit (sh hemorraagiline koliit, haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit, glossiit, söögitoru kahjustused, isheemilised soolestriktuurid, pankreatiit.
Teadmata:	Isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
Harv:	Hepatiit, ikterus, maksafunktsiooni häire.
Väga harv:	Fulminantse kuluga hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Nahalööve.
Harv:	Urtikaaria.
Väga harv:	Bulloosne dermatiit, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, valgustundlikkus, purpur, Henoch-Schönleini purpur, pruritus.
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 kõrge annusega (150 mg ööpäevas)

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 lõike 4.3 ja lõik 4.4).

Seedetrakti häired: Seedetrakti kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini. Tekkida võivad peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti vanemas eas patsientidel (vt lõik 4.4). Esineda võivad ka iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, veriroe, veriokse, haavandiline stomatiit, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemine (vt lõik 4.4). Harvem võib tekkida gastriit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Diklofenaki üleannustamisel puudub tüüpiline kliiniline pilt. Üleannustamisel on tekkinud järgmised sümptomid: oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, peeringlus, kohin kõrvus või krambid. Raske mürgistuse korral võivad tekkida äge neerupuudulikus ja maksafunktsiooni kahjustus.

Ravi

MSPVA-de, sh diklofenaki manustamisest tingitud ägeda mürgistuse ravi on toetav ja sümptomaatiline.

Tüsistusena tekkinud hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krambihoogude, seedetrakti ärrituse ja hingamise depressiooni puhul kasutada toetavat ja sümptomaatilist ravi.

Spetsiaalsete ravivõtete (diureesi forsseerimine, dialüüs või hemoperfusioon) abil ei ole MSPVA-d, sh diklofenak olulisel määral organismist väljutatavad, kuna toimeaine seondub suures osas plasmavalkudega ja läbib ulatuslikud ainevahetusprotsessid.

Potentsiaalselt ohtliku annuse manustamisel manustada aktiivsütt ja eluohtliku annuse manustamisel maosisu eemaldamine (nt oksendamine, maoloputus).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, äädikhape derivaadid ja nende sarnased ained.

ATC-kood: M01AB05

Toimemehhanism

Voltaren Retard sisaldab diklofenaknaatriumi. Tegemist on mittesteroidse ühendiga, millel on märkimisväärne reumavastane, valuvaigistav ning põletiku- ja palavikuvastane toime.

Toimemehhanismi aluseks on prostaglandiinide biosünteesi pärssimine. Prostaglandiinid on tähtsaimateks ühenditeks põletiku, valu ja palaviku tekkeprotsessides.

In vitro tingimustes ei pärsi diklofenaknaatrium kõhrkoos proteoglykaani biosünteesi, kui uuringutes kasutada inimorganismis saavutatud plasmasisaldusele vastavaid kontsentratsioone.

Farmakodünaamilised toimed

Reumaatiliste haiguste korral leevendab diklofenak valu ja põletikku rahuolekus ja liikumisel, vähendab hommikust liigesjäikust, liigeste turset ja seega parandab ka funktsiooni.

Posttraumaatiliste ja postoperatiivsete põletikuliste seisundite korral leevendab Voltaren Retard kiiresti nii spontaanset kui ka liikumisel tekkivat valu ning vähendab põletikku ja haava turset.

Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on eriti sobivad patsientidele, kellele kliinilise pildi alusel on sobiv päevane annus 100 mg. Võimalus kirjutada välja ravimit ühekordse päevase annusena lihsustab märkimisväärselt pikaajalist ravi ja aitab vältida võimalikke annustamisvisu.

Lapsed

Diklofenaki kasutamise kohta JRA/JIA-ga lastel ei ole piisavalt andmeid. Randomiseeritud, topeltpimedas, 2-nädalases, paralleelgrupilises uuringus JRA/JIA-ga 3...15-aastastel lastel võrreldi diklofenaki 2...3 mg/kg kehakaalu kohta päevas efektiivsust atsetüülsalitsüülhappe (50-100 mg/kg kehakaalu kohta päevas) ja platseeboga – igas grupis 15 patsienti. Uuringu analüüsil näitasid 11 diklofenaki patsienti 15-st, 6 aspiriini patsienti 12-st ja 4 platseebo patsienti 15-st paranemise märke olles seega statistiliselt oluline ($p < 0,05$). Hellade liigeste arv vähenes diklofenaki ja atsetüülsalitsüülhappe patsientidel, kuid suurenes platseebo patsientidel. Teises randomiseeritud, topeltpimedas, 6-nädalases, paralleelgrupilises JRA/JIA-ga 4...15-aastastel lastel oli diklofenaki (2...3 mg/kg kehakaalu kohta päevas, $n=22$) efektiivsus võrreldav indometatsiiniga (2...3 mg/kg kehakaalu kohta päevas, $n=23$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lähtuvalt muutumatul kujul ja hüdroksülaatidena neerude kaudu eritunud diklofenaki kogusest vabaneb ja imendub nii Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavatest tablettidest kui ka gastroresistentsetes tablettidest võrdväärne kogus diklofenakki. Siiski on diklofenaki keskmine süsteemne biosaadavus Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavatest tablettide manustamisel ligikaudu 82% võrreldes sama annuse gastroresistentsete tablettide manustamisega (sõltub esmase maksapassaaži käigus vabanenud kogusest). Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavatest tablettidest vabaneb toimeaine aeglasemalt, mistõttu maksimaalne plasmakontsentratsioon on madalam võrreldes gastroresistentsete tablettidega.

100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamisel saavutatakse keskmine plasma tippkontsentratsioon 0,5 µg/ml või 0,4 µg/ml ligikaudu 4 tunniga.

Toit ei oma kliiniliselt olulist mõju Voltaren Retard toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide imendumisele ja süsteemsele biosaadavusele.

Keskmine plasmakontsentratsioon 13 ng/ml (40 nmol/l) püsib Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamisel ligikaudu 24 tundi. Imendunud kogus on lineaarses seoses annuse suurusega.

Kuna ligikaudu pool diklofenakist läbib esmase maksapassaaži („esmasainevahetuse“ mõju), on kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) suu kaudu või rektaalsel manustamisel ligikaudu poole väiksem kui parenteraalsel manustamisel saavutatud.

Korduval manustamisel farmakokineetilised omadused ei muutu. Soovitatud manustamisintervallide järgimisel ravim ei kuhju.

Ravikuuri püsikontsentratsioon Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ühekordsel manustamisel ööpäevas on 22 ng/ml või 25 ng/ml (70 nmol/l või 80 nmol/l).

Jaotumine

99,7% diklofenakist seondub seerumiproteiinidega, enamasti albumiinidega (99,4%). Jaotusruumala on 0,12...0,17 l/kg.

Diklofenak jõuab sünoviaalvedelikku, kus maksimaalsed kontsentratsioonid on mõõdetud 2 kuni 4 tundi pärast plasma tippkontsentratsiooni saavutamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg sünoviaalvedelikust on 3 kuni 6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist on toimeaine sisaldus sünoviaalvedelikus juba kõrgem kui plasmas ning see jääb kõrgele püsima kuni 12 tunniks.

Diklofenak oli madalas kontsentratsioonis (100 ng/ml) määratav ühe imetava naise rinnapiimas. Rinnapiima saava imiku poolt alla neelatav kogus on hinnanguliselt ekvivalentne annusega 0,03 mg/kg/päevas.

Biotransformatsioon

Diklofenaki biotransformatsioon leiab osaliselt aset intaktse molekuli glükuroonhappega konjugeerimise teel, kuid põhiliselt üksiku ja korduva hüdroksülatsiooni ja metoksülatsiooni teel. Nimetatud protsesside tulemusena tekivad mõned fenoolsed metaboliidid (3'-hüdroksü-, 4'-hüdroksü-, 5'-hüdroksü-, 4'5-dihüdroksü-, ja 3'-hüdroksü-, 4'-metoksü-diklofenak), millest enamus konverteeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Kaks fenoolset metaboliiti on bioloogiliselt aktiivsed, kuid oluliselt vähem võrreldes diklofenakiga.

Eritumine

Diklofenaki süsteemne kliirens on 263 +/- 56 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg plasmas on 1 kuni 2 tundi. Neli metaboliiti (sh kaks tugevamatoimelist) on samuti lühikese poolväärtusajaga: 1 kuni 3 tundi. Viies metaboliit 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenak on oluliselt pikema plasma poolväärtusajaga, kuid see metaboliit on praktiliselt inaktiivne. Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub uriiniga intaktse molekuli glükuroniidkonjugaadi vormis ja samuti metaboliitidena, millest enamus on samuti glükuroniidiga konjugeeritud vormis. Alla 1% toimeainest eritatakse muutumatul kujul. Ülejäänud kogus eritub metaboliitidena sapi ja väljaheite kaudu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Imendunud kogus on lineaarne annuse suurusega.

Patsientide erirühmad

Vanusest tingitud olulisi erinevusi ravimi imendumise, ainevahetuse või eritumise osas pole kirjeldatud.

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tavalise annustamisskeemi järgimisel üksikannuse kineetika põhjal oodata toimeaine muutumatul kujul kuhjumist. Kreatiini kliirensi väärtustel alla 10 ml/min on hüdroksü-metaboliitide arvatud püsikontsentratsioonid ligikaudu 4 korda kõrgemad kui tervetel. Sellistel juhtudel väljutatakse metaboliidid sapiga. Kroonilise hepatiidiga või dekompenseerimata tsirroosiga patsientide puhul on diklofenaki kineetika ja metabolism sarnased maksahaigusega patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud terapeutilises annuses kahjulikku toimet inimesele. Standardsetes prekliinilistes loomuringutes ei avaldanud diklofenak hiirtele, rottidele või küülikutele teratogeenset toimet.

Diklofenak ei avaldanud mõju loomade (rotid) viljakusele. Välja arvatud minimaalne toime lootele emasloomale toksilises annuses, ei olnud pre-, peri- ja postnataalses faasis toimet järglaste arengule.

MSPVA-de (sealhulgas diklofenaki) manustamine inhibeeris ovulatsiooni jänestel ja implantatsiooni ning platsentatsiooni rottidel ja viis arterioosjuha enneaegsele sulgumisele tiinetel rottidel. Emasloomale toksilistes annustes seostati diklofenakki rottidel poegimiskustega, pikenenud gestatsiooniperioodiga, vähenenud loodete elulevusega ja emakasisese kasvupeetusega. Diklofenaki vähene mõju reproduktiivsuse näitajatele ja sünnitusele nagu ka arterioosjuha ahenemisele emakas on prostaglandiini sünteesi inhibeerimise farmakoloogilised tagajärjed (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Tsetüülalkohol

Magneesiumstearaat

Povidoon

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Sahharoos

Tableti kate:
Hüpromelloos
Punane raudoksiid (E172)
Makrogool 8000
Polüsorbaat 80
Sahharoos
Talk
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv:
Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Voltaren Retard 100 mg tabletid, 10 või 30 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGLOA HOIDJA

SIA "Novartis Baltics"
Gustava Zemgala gatve 76
LV-1039 Rīga
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

Voltaren Retard 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett: 061294

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2018