

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dicuno, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dicuno, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg: iga tablett sisaldab 25 mg diklofenakkaaliumi.

50 mg: iga tablett sisaldab 50 mg diklofenakkaaliumi.

INN. *Diclofenacum*

50 mg:

Abiaine: värvaine Ponceau 4R (E 124).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg: tabletid on helepunased, ümmargused ja kumerad, ühel küljel poolitusjoon. Läbimõõt on 8 mm.

50 mg: tabletid on punakaspruunid, ümmargused ja kumerad, ühel küljel poolitusjoon. Läbimõõt on 10 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõduka ägeda valu sümptomaatiline ravi. Ägeda migreenipeavalu sümptomaatiline ravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

25...50 mg kolm korda ööpäevas. Soovituslik maksimaalne annus on 150 mg ööpäevas. Migreenihoo esimeste tundemärkide ilmnemisel tuleb võtta esialgne annus 50 mg. Juhtudel, mil 2 tundi pärast esimese annuse võtmist ei ole valu küllaldaselt leevenenud, võib võtta järgmise 50 mg annuse.

Vajaduse korral võib 4...6-tunniste vaheaegadega võtta järgmisi 50 mg annuseid, ületamata seejuures ööpäevast koguannust 150 mg.

#### Maksa- või neerufunktsiooni häire

Raske maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele on diklofenak vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neeru- ja maksakahjustusega patsientidel soovitatakse olla ettevaatlik ning neid tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). Neile tuleb anda väikseim efektiivne annus.

#### Eakad

Eesmärgiks tuleb seada väikseima efektiivse annuse manustamine (vt lõik 4.4).

## Lapsed

Diklofenakki ei tohi anda lastele ega alla 18-aasta vanustele noorukitele.

## Ravi jälgimine

Kui ravi diklofenakiga kestab pikka aega, tuleb jälgida vere laboratoorseid näitajaid ning maksa- ja neerufunktsiooni.

## Manustamisviis

Suukaudne

Ravi tuleb alustada väikseima annusega, mida loetakse efektiivseks, annust kohandatakse seejärel ravivastuse ja kõrvaltoimete alusel. Kõrvaltoimeid saab vähendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul, mis sümptomite kontrolli alla saamiseks on vajalik (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“). Pikaajalises ravis tuleb seada sihiks väike säilitusannus.

Tugevaima toime saavutamiseks ei tohi tablette võtta koos toiduga ega ka vahetult pärast söömist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Äge mao- või kaksteistsõrmikuhaavand või anamneesis korduvalt esinenud peptiline haavand/hemorraagia (kaks või rohkem erinevat haavandumise või verejooksu juhtu, mis on leidnud kinnitust).
- Anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema raviga mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA).
- Verejookse soodustavad seisundid.
- Raske maksakahjustus.
- Hepaatiline porfüüria.
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 30 ml/min).
- Raseduse kolmas trimester.

Ristreaktsioonide tõttu ei tohi seda ravimpreparaati kasutada patsiendid, eriti astmaatikud, kellel on pärast aspiriini või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete võtmist esinenud astma, riniidi või urtikaaria sümptomid.

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

#### Hoiatused

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kui kasutada väikseimat efektiivset annust sümptomite kontrollimiseks vajaliku lühima aja vältel.

#### *Toimed seedetraktile*

MSPVA-d kahjustavad seedetrakti limaskesta.

Seedetrakti verejooks, haavandumine või perforatsioon: surmaga lõppeda võivaid seedetrakti verejookse, haavandumist või perforatsioone koos hoiatavate sümptomite ning varem esinenud tõsiste seedetrakti häiretega (või ilma nendeta) on kirjeldatud ükskõik millal ravi ajal kõikide MSPVA-de puhul. Eakatel on tagajärjed sageli raskemad. Kui diklofenakiga ravitaval patsiendil tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi lõpetada. Ettevaatus on vajalik patsientidel, kes saavad samal ajal ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või verejooksude riski, näiteks suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nagu varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained (nagu atsetüülsalitsüülhape) (vt lõik 4.5).

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

#### *Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed*

Hüpertensiooni ja/või kerge südamepuudulikkuse (NYHA I klass) anamneesiga patsiente peab jälgima ja nõustama, sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust ja turseid.

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

#### *Tõsised nahareaktsioonid*

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliatiivset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Suurim risk on ravi algjärgus, nahareaktsioon tekib enamikul juhtudel esimesel ravikuul. Nahalööbe, limaskestade kahjustuste või muude ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravi kohe katkestada.

#### *Muud*

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib ravimiga varem kokku puutumata patsientidel tekkida allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

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.

Erandjuhul võib *varicella* olla tõsiste naha ja pehmete kudede tüsistuste allikaks. Praegu ei saa välistada, et MSPVA-d aitavad kaasa selliste infektsioonide ägenemisele. Seetõttu on soovitatav tuulerõugete puhul hoiduda diklofenaki kasutamisest.

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võivad diklofenaki farmakodünaamilised omadused aidata varjata infektsiooni nähte ja sümptomeid.

#### Ettevaatusabinõud

Diklofenaki kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist.

MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võivate seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni esinemissagedus on eakatel suurem. Eakatel patsientidel esineb sagedamini ka neeru-, südame- või maksatalitluse häireid.

#### *Toimed seedetraktile*

Seedetrakti verejooksude, haavandumise või perforatsiooni risk tõuseb suuremate MSPVA-de annuste kasutamisel, eakatel patsientidel ja nendel, kellel on varem esinenud haavand, eriti siis, kui selle tüsistusteks oli hemorraagia või perforatsioon (vt lõik 4.3). Nende patsientide ravi tuleb alustada võimaliku väikseima annusega.

Sellistel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad samal ajal raviks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis tõenäoliselt suurendavad seedetrakti kahjustuste tekkimise riski (vt allpool ja lõik 4.5), tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Patsientide puhul, kellel on esinenud seedetrakti toksilisust, eriti eakad, tuleb teatada igast seedetrakti ebatavalisest sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust).

Nagu teiste valuvaigistite puhul, kehtib järgnev: korduv valuvaigistite manustamine ägeda kõhuvaluga patsientidele võib muuta või varjata sümptomaatikat, mida seostatakse selliste tüsistustega nagu perforatsioon.

MSPVA-sid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on esinenud seedetrakti haiguseid (haavandiline koliit, Crohni tõbi), sest need haigused võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

#### *Toimed hingamisteedele*

Astma, riniidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või kroonilise hingamisteede põletikuga (eriti kui need on seotud riniidi sümptomitega) patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik, sest neil esineb MSPVA suhtes sagedamini selliseid reaktsioone nagu astma ägenemine, urtikaaria või Quinke ödeem. See kehtib ka patsientide kohta, kellel on teiste ainete suhtes allergia, mis väljendub näiteks nahareaktsioonide, sügeluse või urtikaarina.

#### *Toimed neerudele*

MSPVA-dega, sealhulgas diklofenakraviga seoses on kirjeldatud vedelikupeetust ja ödeemi, mistõttu tuleb olla eriti ettevaatlik südame- või neerufunktsiooni häirete, hüpertensiooni anamneesiga patsientide ja eakate ravimisel. Samadel põhjustel tuleb olla ettevaatlik samaaegse raviga diureetikumide või nefrotoksiliste ravimitega, näiteks tsüklosporiiniga. Vedelikupeetuse kujunemise ja neerufunktsiooni halvenemise ohuga tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on esinenud suur ekstratsellulaarse vedeliku kaotus, näiteks enne või pärast suurt kirurgilist protseduuri (vt ka lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Toimed maksale*

Nagu teiste MSPVA-de puhul, on ka seoses diklofenakraviga kirjeldatud tõsiseid maksakahjustusi (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb diklofenakiga ravimise ajal tähelepanelikult jälgida, sest kahjustus võib süveneda. Ettevaatus on vajalik, kui diklofenakki kasutatakse maksa porfüüriaga patsientidel, sest see võib vallandada haigushoo.

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib ka diklofenakraviga kaasnedu ühe või mitme maksaensüümi aktiivsuse suurenemine. Ettevaatusabinõuna tuleb pikaajalise ravimise ajal diklofenakiga kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni. Kui maksaensüümide ebanormaalsed näitajad püsivad või halvenevad, või kui ilmnevad maksaga seonduvad nähud või muud sümptomid (nt eosinofiilia, nahalööve), tuleb ravi katkestada.

Hepatiit võib esineda ka ilma prodromaalsümptomiteta.

Seedetrakti suurenenud verejooksu ohu tõttu tuleb võimaluse korral vältida kroonilise maksahaigusega patsientide ravimist MSPVA-dega.

#### *Hematoloogilised toimed*

Nagu teised MSPVA-d, võib ka diklofenak lühiajaliselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Vereloome- ja verehüübimishäiretega patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida. Pikaajalise ravi puhul tuleb vere seisundit regulaarselt kontrollida.

#### *Muud*

Süsteemset erütematoosset luupust põdevaid patsiente tuleb ravi ajal diklofenakiga hoolikalt jälgida.

Diklofenakiga ravitavaid patsiente, kes võtavad samal ajal suukaudseid hüübimis- või diabeedivastaseid ravimeid, tuleb üleannustamise vältimiseks jälgida. Soovitud hüübimisvastase toime säilimist tuleb kontrollida laboratoorsete analüüsidega. On kirjeldatud üksikuid hüpoglükeemia ja hüperglükeemiliste toimete juhtumeid, mis vajasis diabeedivastaste ravimite annuste kohandamist.

MSPVA-d võivad pärssida diureetilist toimet ja suurendada diureetikumide kaaliumi säästvat toimet, mistõttu on vaja kontrollida seerumi kaaliumisisaldust.

50 mg:

See ravim sisaldab värvainet Ponceau 4R (E 124), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

##### ***Farmakodünaamilised koostoimed***

###### Antikoagulandid ja antiagregandid

Soovitav on ettevaatus, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusriski. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenaki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemist. Seega on neid patsiente soovitav hoolikalt jälgida.

MSPVA-de ja antikoagulantide koosmanustamisega kaasneb tõsine risk maohaavandi veritsuseks. Seda kombinatsiooni tuleb vältida

###### Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

Suurenenud oht seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

###### Hepariin (parenteraalne manustamine)

Verejooksu suurenenud risk (trombotsüütide funktsiooni pärssimine ja MSPVA-de puhul seedetrakti kõrvaltoimete suurenemine).

###### Pentoksüfülliin

Verejooksu suurenenud risk: soovitav on põhjalikum kliiniline jälgimine ja veritsusaja kontroll.

###### Zidovudiin

HIV-positiivsetel hemofiiliaga patsientidel on verejooksu risk suurem.

###### Hüpertensioonivastased ravimid

MSPVA tüüpi põletikuvastased ravimid pärssivad beetablokaatorite ja ACE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet. Seetõttu võib osutada vajalikuks hüpertensioonivastaste ravimite annuse kohandamine. Samaaegne ravi MSPVA-de ja ACE inhibiitoritega suurendab ägeda neerupuudulikkuse ohtu.

###### Angiotensiin II antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Mõnedel kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad patsiendid) võib MSPVA-de kombineerimisel angiotensiin II retseptori antagonistidega suurened ägeda neerupuudulikkuse (harilikult mööduv) tekkimise oht. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Pärast samaaegse ravi alustamist ja hiljem tuleb kaaluda neerufunktsiooni perioodilist jälgimist.

###### Teised MSPVA-d

Teiste MSPVA-de samaaegsest süsteemsest manustamisest tuleb üldjuhul hoiduda, sest kõrvaltoimete oht on suurenenud.

###### Kinoloonid

Kinoloonide ja MSPVA-de koostoime tagajärjel võivad tekkida krampid. Need võivad tekkida patsientidel, kellel on varem esinenud epilepsia või krampid, kuid ka patsientidel, kellel ei ole neid esinenud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui kaalutakse kinoloonide manustamist patsientidele, kes võtavad juba MSPVA-sid.

###### Suukaudsed diabeedivastased ravimid

Kliinilised uuringud on näidanud, et diklofenakil puudub mõju diabeedivastaste ravimite toimele, kuigi on kirjeldatud üksikuid hüpoglükeemia ja hüperglükeemia juhtumeid, mis vajasisid annuse kohandamist.

#### Kortikosteroidid

Samaaegne ravi diklofenaki ja kortikosteroididega võib suurendada seedetrakti verejooksu ohtu.

#### Fenütoiin

Fenütoiini ja diklofenaki samaaegsel kasutamisel on soovitatav jälgida fenütoiini plasmakontsentratsioone, sest on oodata fenütoiini ekspositsiooni suurenemist.

### ***Farmakokineetilised koostoimed***

Diklofenaki toimed teiste ravimite farmakokineetikale:

#### Metotreksaat

MSPVA-d pärsivad metotreksaadi tubulaarset eritumist, mis viib plasmakontsentratsioonide suurenemisele. Ravi ajal diklofenakiga tuleb hoiduda samaaegsest ravist metotreksaadi suurte annustega. Samaaegsel ravimisel väikeste annustega tuleb olla ettevaatlik ja jälgida, et patsientidel ei tekiks metotreksaadiga seotud toksilisust.

#### Liitium

Diklofenak vähendab liitiumi neerukliirensit ligikaudu 20% võrra ja seega suurendab seerumi liitiumisisaldust. Liitiumi annust võib olla vaja kohandada. Seda kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui seerumi liitiumisisaldust saab ravi alustamise ja lõpetamise ajal sageli kontrollida.

#### Tsüklosporiin ja takroliimus

Samaaegsel ravil diklofenaki ja tsüklosporiiniga (reumatoidartriidi korral) on suhteliselt sageli täheldatud koos vererõhu tõusuga esinevat nefrotoksilisust (seerumi kreatiniinisalduse suurenemine). Tõenäoliselt on ohtlik ka samaaegne ravi takroliimusega. Kombinatsioonravi kasutamisel tuleb diklofenaki annus poolitada.

#### Digoksiin

Tervete katseisikutega läbi viidud uuringud näitavad, et digoksiiniga ravitavatele inimestele diklofenaki andmine põhjustab plasma digoksiinisalduse suurenemist. Plasma digoksiinisaldust tuleb jälgida diklofenaki kasutamise alguses ja lõpus, sest annust võib olla vaja kohandada.

Teiste ravimite toime diklofenaki farmakokineetikale:

#### Ensüümi CYP2C9 inhibeerivad või indutseerivad ravimid

Diklofenaki metabolismi katalüüsib ensüüm CYP2C9. Samaaegne ravi seda ensüümi inhibeerivate ravimitega (näiteks flukonasool) põhjustab tõenäoliselt diklofenaki plasmakontsentratsiooni suurenemist. CYP2C9 aktiivsust indutseerivad ravimid, näiteks rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid, võivad diklofenaki plasmakontsentratsiooni langetada subterapeutilisele tasemele. Diasepaam, mida metaboliseeritakse CYP2C9 abil, suurendab diklofenaki plasmakontsentratsiooni 50...100% võrra.

#### Kolestipool ja kolestüramiin

Diklofenaki samaaegsel manustamisel kolestipooli või kolestüramiiniga väheneb diklofenaki imendumine ligikaudu 30% (kolestipool) ja 60% (kolestüramiin). Nende ravimite võtmise vahele peab jääma mitu tundi.

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

### Fertiilsus

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib ka diklofenaki kasutamine kahjustada naiste viljakust ja selle kasutamine ei ole soovitatav naistel, kes üritavad rasestuda. Naistel, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, tuleb kaaluda ravi lõpetamist diklofenakiga.

### Rasedus

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib avaldada kahjulikku mõju rasedusele ja/või embrüo/loote arengule. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et varajases raseduse staadiumis kasutatud prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad suurendada raseduse katkemise riski ning südame malformatsioonide ja gastroskiisi teket. Kardiovaskulaarse malformatsiooni absoluutne risk tõusis vähem kui 1% võrra, ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et oht kasvab annuse suurenedes ja ravi pikema kestuse korral. Loomade puhul on näidatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab tiinuse katkemise suurenenud riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkumist. Lisaks on kirjeldatud malformatsioonide, sealhulgas kardiovaskulaarsete malformatsioonide esinemuse suurenemist loomadel, kellele organogeneesi perioodil on manustatud prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi diklofenakki kasutada, kui selleks puudub ilmne vajadus. Kui diklofenakki kasutatakse naisel, kes soovib rasestuda, või raseduse esimesel ja teisel trimestril, tuleb kasutada võimalikult väikest annust ning viia ravi kestus miinimumini.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooni kujunemisega);
- neerufunktsiooni häirumist, mis võib viia neerupuudulikkuse tekkele koos oligohüdrarnioniga.

Raseduse lõpus emal ja vastündinul:

- võimalik veritsusaja pikenemine, antiagregantne toime, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste puhul;
- emakakontraktsioonide pärssimine, mis võib põhjustada hilinenud või pikalevenivat sünnitust.

Seetõttu on raseduse kolmandal trimestril diklofenaki kasutamine vastunäidustatud.

### Imetamine

Nagu teiste MSPVA-de puhul, eritub ka diklofenak väheses koguses rinnapiima. Et vältida kõrvaltoimete tekkimist imikul, tuleb diklofenaki kasutamisest imetamise ajal hoiduda.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teatud patsientidel võib ravi ajal diklofenakiga halveneda reaktsioonivõime. Seda tuleb pidada silmas tugevat keskendumist nõudvates olukordades, nt autojuhtimisel. Patsiendid, kellel esineb MSPVA-de võtmise ajal pearinglust, unisust, kurnatust või nägemishäireid, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Seedetrakti häireid võib ravi alguses esineda ligikaudu 10%-l patsientidest. Kõrvaltoimed kaovad harilikult paari päeva järel, seda isegi ravi jätkamisel.

Võib tekkida peptilisi haavandeid, perforatsioone ja seedetrakti verejookse, mis eeskätt eakatel patsientidel võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Sellised häired võivad tekkida ükskõik millal ravi ajal kas hoiatavate sümptomitega või ilma nendeta ning samuti nii haiguse varasema esinemise korral kui ka ilma selleta.

Diklofenak pärsib lühiajaliselt trombotsüütide agregatsiooni, mis võib olla ohtlik erinevate hüübimishäiretega patsientidele.

Manustamise järel on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

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 lõigud 4.3 “Vastunäidustused” ja 4.4 “Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud järgmiselt:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- 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)

Järgnevad kõrvaltoimed hõlmavad nii lühiajalisel kui ka pikaajalisel kasutamisel teatatud kõrvaltoimeid.

| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>                     |   |
|---|---|
| Väga harv   | Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), agranulotsütoos.   |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                            |   |
| Harv  | Ülitundlikkus, anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hüpotensioon ja šokk).   |
| Väga harv   | Angioneurootiline turse (sh näo turse).   |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          |   |
| Väga harv   | Desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärritatus, psühhoosiline häire.  |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             |   |
| Sage  | Peavalu, pearinglus.  |
| Harv  | Unisus.   |
| Väga harv   | Paresteesia, mäluhäired, krambid, ärevus, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse muutused, tserebrovaskulaarne atakk.   |
| <b>Silma kahjustused</b>                                |   |
| Väga harv   | Nägemishäired, ähmane nägemine, diploopia.  |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   |   |
| Sage  | Pearinglus.   |
| Väga harv   | Tinnitus, kuulmiskahjustus.   |
| <b>Südame häired</b>                                    |   |
| Väga harv   | Südamepekslemine, valu rinnas, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt.   |
| Teadmata  | Kounise sündroom  |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              |   |
| Väga harv   | Hüpertensioon, vaskuliit.   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |   |
| Harv  | Astma (sh düspnoe).   |
| Väga harv   | Pneumoniit.   |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |   |
| Sage  | Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu, kõhupuhitus, anoreksia.   |
| Harv  | Gastriit, seedetrakti verejooks, hematemees, verine kõhulahtisus, meleena, seedetrakti haavand (koos verejooksu või perforatsiooniga või ilma).   |
| Väga harv   | Koliit (sh hemorraagiline koliit ja haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit (sh haavandiline stomatiit), glossiit, söögitoru haigestumus, diafragma-soolestriktuurid, pankreatiit. |



|  |   |
|--|---|
| Teadmata   | Isheemiline koliit  |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                     |   |
| Sage<br>Harv<br>Väga harv                            | Transaminaaside aktiivsuse suurenemine.<br>Hepatiit, ikterus, maksafunktsiooni häired.<br>Fulminantne hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus.   |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |   |
| Sage<br>Harv<br>Väga harv                            | Lööve.<br>Urtikaaria.<br>Bulloosne lööve, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, juuste väljalangemine, valgustundlikkusreaktsioonid, purpur, allergiline purpur, sügelus. |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                   |   |
| Väga harv  | Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, neeru papillaarne nekroos.  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |   |
| Harv   | Tursed.   |

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Suuremad kui 300 mg annused võivad olla toksilised. 50 mg manustamine 1...3-aastastele lastele tekitab neil kergekujulise mürgistuse, kuid ei pruukinud tekitada. 150 mg annustamisel koos seejärel võetavate aktiivsõe tablettidega põhjustas 2-aastastel lastel kergekujulise mürgistuse. 325 mg manustamisel tekkis täiskasvanutel mõõdukas mürgistus. 2,8 g manustamine ühe nädala jooksul põhjustas täiskasvanul soolestiku perforatsiooni, 2 g tekitab täiskasvanul neeruhäireid.

#### Sümptomid

Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, verejooks seedetraktist, kõhulahtisus. Pearinglus, somnolentsus, peavalu, tinnitus, ärevus, hallutsinatsioonid, krampid (lastel ka müokloonsed krampid), teadvuse kadu. Toimed neerudele. Toimed maksale. Soodumus tursete tekkeks, võimalik ka metaboolne atsidoos. Lisaks võivad tekkida hüpotensioon, respiratoorne depressioon ja tsüanoos.

#### Ravi

Kui on põhjendatud: maoloputus, aktiivsüsi. Vajaduse korral antatsiidid, mida võib täiendada sukralfaadiga. Tagada tõhus diurees. Sümptomaatiline ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Dicuno sisaldab diklofenaki kaaliumisoola, mittesteroidset ainet, millel on põletikuvastased, valu vaigistavad ja palavikku alandavad omadused. Laboratoorsete katsetega on näidatud, et prostaglandiini sünteesi pärssimine on selle toimemehhanismi oluline osa. Prostaglandiinidel on tähtis osa põletiku, valu ja palaviku leevendamisel. See tähendab, et diklofenak pärsib ka trombotsüütide agregatsiooni. Reumaatiliste haiguste puhul on diklofenakil põletikuvastased ja valuvaigistavad omadused, mis kliiniliselt leevendab selliseid sümptomeid nagu puhkeolekus ja liikumisel tuntav valu, varahommikune jäikus ja liigeste tursed. Need omadused avalduvad ka funktsiooni paranemisena.

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et primaarse düsmenorröa korral leevendab diklofenak valu ja vähendab vereeritust.

Diklofenak pärsib renaalset prostaglandiini sünteesi. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel pole see toime oluline. Kroonilise neeru-, südame- või maksapuudulikkusega patsientidel ning vereplasma ruumala mõjutavate häirete korral võib prostaglandiini sünteesi pärssimine siiski põhjustada ägedat neerupuudulikkust, vedelikupeetust ja südamepuudulikkust (vt lõik 4.3).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Diklofenakkaaliumi tablettidest imendub diklofenak kiiresti ja täies ulatuses. Ühe 50 mg tableti manustamisel oli plasma maksimumkontsentratsioon 20...60 minuti möödumisel ligikaudu 1 mikrogrammi/ml (ligikaudu 4 mikromol/l). Koos toiduga manustamisel võib diklofenaki imendumise kiirus väheneda.

Diklofenaki maksimumkontsentratsioon sünoviaalvedelikus saabub maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 2...4 tundi hiljem. Sünoviaalvedelikus on poolväärtusaeg 3...6 tundi. Kui manustamisest on möödunud 4...6 tundi, tõuseb toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus kõrgemale kui plasmas ja jääb kõrgemaks kuni 12 tunniks.

Diklofenaki seerumiproteiinidega seondumise määr on 99,7% ja see seondub peamiselt albumiiniga (99,4%).

Toimeaine plasmast elimineerimise totaalne kliirens on  $263 \pm 56$  ml/min. Poolväärtusaeg on 1...2 tundi.

Diklofenaki biotransformatsioon hõlmab lihtsat ja mitmekordset hüdroksüülimist ja glükuroonimist. Ligikaudu 60% annusest elimineeritakse uriiniga metaboliitide kujul. Vähem kui 1% eritub esialgsel kujul. Ülejäänud annus elimineeritakse sapis ja väljaheites olevate metaboliitidena.

Farmakokineetilised omadused ei muutu pärast korduvat manustamist. Soovitusliku annustamisintervalli juures akumulatsiooni ei teki.

Patsiendi vanusel puudub mõju diklofenaki imendumisele, metabolismile või eritumisele.

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole ühekordse annuse järel täheldatud toimeaine kuhjumist esialgsel kujul. Kreatiiniini kliirensi väärtustega alla 10 ml/min on metaboliitide teoreetiline sisaldus plasmas püsikontsentratsioonil ligikaudu neli korda suurem kui tervetel uuritavatel.

Metaboliidid erituvad sapiga.

Maksafunktsiooni häirega (krooniline hepatiit, kompenseerimata tsirroos) patsientidel on diklofenaki kineetika ja metabolism samasugused kui ilma maksahaigusega patsientidel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimestele, mis erineks juba ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes kirjeldatust. Loomkatsetes avaldus diklofenaki krooniline toksilisus peamiselt seedetrakti kahjustuste ja haavanditena. Kaks aastat kestnud toksilisuse uuringus ilmnis diklofenakiga ravitavatel rottidel südame tromboosi esinemise suurenemine annusest sõltuvalt.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes katseloomadel pärssis diklofenak küülikutel ovulatsiooni, rottidel pärssis aga implantatsiooni ja embrüo varast arengut. Diklofenaki toimel pikenesid tiinusperiood ja poegimisaeg. Diklofenaki embrüotoksilist toimet uuriti kolmel loomaliigil (rott, hiir, küülik). Emale toksilistes annustes täheldati loote surma ja kasvupeetust. Annustel, mis olid väiksemad kui toksilised annused emale, ei olnud toimet järglaste postnataalsele arengule.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos,  
kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat,

eelželatineeritud tärklis (mais),  
kroskarmelloosnaatrium,  
kolloidne veevaba ränidioksiid,  
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

polüvinüülalkohol,  
makrogool,  
talk,  
titaandioksiid (E 171),  
punane raudoksiid (E 172),  
kollane raudoksiid (E 172).

25 mg: must raudoksiid (E 172)

50 mg: Ponceau 4R (E 124)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

25 mg: 4 aastat.

50 mg: 5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

25 mg: 10, 20, 30, 50 ja 100 tabletti blisterpakendis (PVC/PVdC/Al).

50 mg: 30, 50 ja 100 tabletti blisterpakendis (PVC/PVdC/Al).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
Soome  
Tel: +358 (3) 615 600  
Faks: +358 (3) 618 3130

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

25 mg: 743711

50 mg: 743811

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2020