

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BETIRAL, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 100 mg atseklofenakki.  
INN. *Aceclofenacum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.  
Valged, ümmargused, kaksikkumerad 8 mm läbimõõduga tabletid, mille ühele küljele on pressitud "A", teine külg on ilma märgistusega.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Maksimaalne soovitatav annus on 200 mg ööpäevas, manustatuna kahe eraldi 100 mg annusena, üks tablett hommikul ja üks õhtul.

##### *Eakad*

Üldiselt ei ole annuse vähendamine vajalik, kuid tuleb kaaluda lõigus 4.4 kirjeldatud ettevaatusabinõusid.

##### *Lapsed*

Ohutust ja efektiivsust lastel ning noorukitel ei ole tõestatud.

##### *Maksapuudulikkus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb vähendada atseklofenaki annust. Soovitatav algannus on 100 mg päevas.

##### *Neerupuudulikkus*

Ei ole tõendeid, et atseklofenaki annust oleks vaja muuta kerge neerukahjustusega patsientidel, kuid soovitatakse olla ettevaatlik.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks on vajalik (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

##### Manustamisviis

BETIRAL tabletid on suukaudseks manustamiseks ja need tuleb alla neelata koos vähemalt ½ klaasi vedelikuga. BETIRAL'i võib võtta koos toiduga.

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Sarnase toimega ained (nt aspiriin või teised MSPVA-d) on põhjustanud astmahooge, bronhospasmi, ägedat riniiti või urtikaariat või nende ravimite suhtes esinev ülitundlikkus.
- Äge verejooks või veritsushäired.
- Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Äge või anamneesis korduvalt esinenud peptiline haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu episoodi).
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersetes arterites haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Raske maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
- Raseduse kolme viimase kuu jooksul (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

BETIRAL'i kasutamist samal ajal teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega tuleb vältida.

Üldiselt saab soovimatuid toimeid vähendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja kestel, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.2 ning allpool "Seedetrakti riskid" ja „Kardiovaskulaarsed riskid“).

##### Toimed seedetraktile:

Surmaga lõppeda võivatest gastrointestinaalsetest verejooksudest, haavandumistest või perforatsioonidest on teatatud MSPVA-de kasutamisel ükskõik millal ravi ajal koos hoiatavate sümptomitega või ilma ning eelneva tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk võimendub suuremate MSPVA annuste manustamisel, patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), samuti eakatel. Need patsiendid peavad alustama ravi väikseima olemasoleva annusega. Sel juhul tuleb kaaluda kombinatsioonravile protektiivsete ravimitega (st misoprostool või prootonpumba inhibiitorid), samuti nende patsientide puhul, kes vajavad samal ajal väikeses annuses aspiriini või muid ravimeid, mis arvatavasti suurendavad gastrointestinaalset riski (vt allpool ja lõik 4.5).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mis tahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi algul. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, näiteks süsteemseid kortikosteroide, antikoagulante (nt varfariin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, nagu aspiriin (vt lõik 4.5).

Kui BETIRAL'i saavatel patsientidel tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi katkestada.

MSPVA-sid tuleb manustada ettevaatlikult ja hoolika meditsiinilise järelvalve all seedetrakti (kas alumise või ülemise seedetrakti) haigusele viitavate sümptomite, seedetrakti haavandi, verejooksu või perforatsiooni anamneesiga, haavandilise koliidi, Crohni tõve ja veritsuse soodumusega või hematoloogiliste häiretega patsientidele, sest need seisundid võivad halveneda (vt lõik 4.8).

##### Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed:

Hüpertensiooni ja/või kerge kuni mõõduka südame paispuudulikkuse anamneesiga patsiente peab jälgima ja nõustama, sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust ja turseid.

Südame paispuudulikkusega (NYHA-I) ja südame-veresoonkonna haiguste oluliste riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida atseklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalumist. Kuna atseklofenakist põhjustatud riskid südame-veresoonkonnale võivad suureneda koos annuse ja toime kestusega, tuleb kasutada madalaimat efektiivset ööpäevast annust võimalikult lühikest aega. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Patsientidele, kellel on anamneesis tserebrovaskulaarne veritsus, tuleb atseklofenakki samuti manustada ettevaatusega ja pideva jälgimise all.

#### Toimed neerudele:

MSPVA manustamine võib põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide sünteesi vähenemist ja kutsuda esile neerupuudulikkuse. Prostaglandiinide osatähtsust neerude verevoolu säilitamisel tuleb arvesse võtta kahjustunud südame- või neerufunktsiooniga patsientidel, maksafunktsioonihäirega patsientidel, neil, keda ravitakse diureetikumidega või kes taastuvad suuremast kirurgilisest operatsioonist ning eakatel.

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb jälgida ja ettevaatlik tuleb olla patsientidel, kellel esinevad teised vedelikupeetust soodustavad seisundid. Neil patsientidel võib MSPVA-de kasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemist ja vedelikupeetust. Ettevaatlik tuleb olla ka diureetilist ravi saavate või muul põhjusel hüповoleemiast ohustatud patsientidega. Tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust ja kontrollida regulaarselt neerufunktsiooni. Toimed neerufunktsioonile mööduvad tavaliselt atseklofenaki kasutamise lõpetamisel.

#### Toimed maksale:

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on vajalik hoolikas meditsiiniline järelvalve.

Atseklofenaki kasutamine tuleb lõpetada, kui kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides püsivad või süvenevad, kui tekivad maksahaigusele viitavad kliinilised nähud või sümptomid või muude ilmingute (eosinofiilia, lööve) avaldumisel. Hepatiit võib tekkida ilma prodromaalsümptomiteta.

MSPVA-de kasutamine maksa porfüüriaga patsientidel võib hoo vallandada.

#### Ülitundlikkus- ja nahareaktsioonid:

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

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliativset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientide jaoks esineb nende reaktsioonide suurim risk tõenäoliselt ravi alguses, reaktsioon algab enamikul juhtudest esimesel ravikuul. Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või teiste ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb BETIRAL'i kasutamine katkestada.

Erandjuhul võib tuulerõugete viirus kutsuda esile tõsiseid naha ja pehmete kudede nakkuslikke tüsistusi.

Siiani ei saa välistada, et MSPVA-d võivad halvendada tuulerõugeviirusest tingitud infektsiooni kulgu. Seetõttu on soovitatav tuulerõugete puhul hoiduda BETIRAL tablettide kasutamisest.

#### Hematoloogiline:

Atseklofenak võib pöörduvalt inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni (vt lõik 4.5).

#### Hingamisteede häired:

Manustamisel patsientidele, kellel on või on varem olnud bronhiaalastma, peab olema ettevaatlik, sest on teatatud, et MSPVA-d on sellistel patsientidel põhjustanud bronhospasmi.

#### Eakad:

MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võivate seedetrakti verejooksude ja perforatsioonide esinemissagedus on eakatel suurem (vt lõik 4.2). Seedetrakti verejooksud ja/või perforatsioonid on sageli tõsisemad ja võivad tekkida hoiatavate sümptomite või eelneva anamneesita ükskõik millal ravi jooksul. Lisaks on eakatel patsientidel tõenäolisemalt neeru-, südame-veresoonkonna või maksafunktsiooni häired.

#### Pikaajaline ravi:

Kõiki patsiente, kes on kaua aega saanud ravi MSPVA-dega, tuleb ettevaatusabinõuna jälgida (nt neeru- ja maksafunktsioon ning verepilt). Atseklofenakki tuleb ettevaatlikult ja hoolika meditsiinilise järelevalve all manustada patsientidele, kellel on anamneesis SLE, porfüüria või hematopoeesi või hüübimishäired.

#### Abiained

##### *Naatrium*

BETIRAL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 6,60 mg naatriumkroskarmelloosi ühes tablettis.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

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

Farmakokineetilisi koostoimeuuringuid on tehtud ainult varfariiniga. Atseklofenak metaboliseeritakse tsütokroom P450 2C9 kaudu ja *in vitro* andmed näitavad, et atseklofenak võib olla selle ensüümi inhibiitor. Farmakokineetilise koostoime risk on seetõttu võimalik kasutamisel koos fenütoiini, tsimetidiini, tolbutamiidi, fenüülbutasooni, amiodarooni, mikonasooli ja sulfafenasooliga. Nagu teiste MSPVA-de rühma kuuluvate ravimite puhul, on olemas farmakokineetiliste koostoimete risk ka teiste aktiivse neerusekretsiooni teel elimineeritavate ravimitega, nagu metotreksaat ja liitium. Atseklofenak seondub peaaegu täielikult plasma albumiiniga, mistõttu tuleb arvestada väljatõrjumisest tulenevate koostoimete võimalusega teiste suures osas valguga seonduvate ravimitega.

Farmakokineetiliste koostoimeuuringute puudumise tõttu põhineb järgnev teave teiste MSPVA-de kohta olemasolevatel teadmistel.

#### *Vältida tuleb järgnevaid kombinatsioone:*

##### Metotreksaat (suures annuses):

MSPVA-d inhibeerivad metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja esineda võib ka kerge metaboolne koostoime, põhjustades metotreksaadi kliirensi vähenemist. Seetõttu tuleb ravi ajal metotreksaadi suurte annustega alati vältida MSPVA-de määramist.

##### Liitium ja digoksiin:

Mitmed MSPVA-d inhibeerivad liitiumi ja digoksiini renaalset kliirensit, põhjustades mõlema ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemist. Seda kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui seerumi liitiumi- ja digoksiinisaldust saab sageli kontrollida.

##### Kortikosteroidid:

Suurenenud risk seedetrakti haavandi või verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4)

##### Antikoagulandid:

MSPVA-d võivad suurendada antikoagulantide (näiteks varfariin) toimet (vt lõik 4.4).

Antikoagulantide ja atseklofenaki kombinatsioonravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Trombotsüütide agregatsiooni pärssijad ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):  
Suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

*Järgnevad kombinatsioonid võivad vajada annuse kohandamist ja ettevaatusabinõusid:*

Metotreksaat (väikeses annuses):

Võimalikku koostoimet MSPVA-de ja metotreksaadi vahel tuleb meeles pidada ka väikeste metotreksaadi annuste kasutamisel, eriti neerufunktsiooni häirumisega patsientidel. Kui kombinatsioonravi on vaja kasutada, tuleb jälgida neerufunktsiooni. Kui MSPVA ja metotreksaati manustatakse 24 tunni jooksul, tuleb olla ettevaatlik, sest metotreksaadisaldus võib suurenedada ning põhjustada toksilisuse tugevnemist.

Tsüklosporiin, takroliimus:

Prostatastüüli sünteesi vähenemise tõttu neerus suurendab MSPVA-de manustamine koos tsüklosporiini või takroliimusega arvatavasti nefrotoksilisuse riski. Seetõttu on kombinatsioonravi ajal tähtis jälgida hoolikalt neerufunktsiooni.

Teised MSPVA-d, sealhulgas salitsülaadid (atsetüülsalitsüülhape > 3 g päevas):

Kaasnev ravi aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust, mistõttu on vaja olla ettevaatlik.

Hüpertensioonivastased ravimid:

MSPVA-d võivad vähendada hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Mõnedel kahjustatud neerutalitlusega patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad patsiendid) võib MSPVA-de kombineerimisel ACE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistidega suurenedada ägeda neerupuudulikkuse (harilikult mööduv) tekkimise oht. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Tuleb mõelda neerufunktsiooni jälgimisele pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem.

Diureetikumid:

Nagu teised MSPVA-d, võib atseklofenak inhibeerida diureetikumide aktiivsust. Kaasnev ravi kaaliumi säästvate diureetikumidega võib olla seotud kaaliumisisalduse suurenemisega. Seetõttu tuleb seerumi kaaliumisisaldust jälgida.

Ei leitud, et atseklofenak mõjutaks koos bendrofluasiidiga manustamisel vererõhu kontrolli, kuid ei saa välistada koostoimet teiste diureetikumidega.

Diabeedivastased ravimid:

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et diklofenakki võib anda koos suukaudsete diabeedivastaste ravimitega, ilma et see mõjutaks nende kliinilist toimet. Üksikuid teateid on tulnud hüperglükeemiliste ja hüperglükeemiliste toimete kohta. Seetõttu tuleb atseklofenaki kasutamisel kaaluda selliste ravimite annuse kohandamist, mis võivad tekitada hüperglükeemiat.

Zidovudiin:

MSPVA-de kasutamisel koos zidovudiiniga esineb hematoloogilise toksilisuse riski suurenemine. On viiteid hemartroosi ja hematoomi riski suurenemisele HIV(+) hemofiilikutel, keda ravitakse samal ajal zidovudiini ja ibuprofeeniga.

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

*Rasedus*

Atseklofenaki kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilisi andmeid.

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ohustada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et varajases raseduse staadiumis kasutatud prostaglandiini sünteesi inhibiitorid võivad suurendada raseduse katkemise ohtu ning südame väärarendite ja gastroskiisi tekkimise riski. Kardiovaskulaarse väärarendi absoluutne risk suurenes

vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikema kestuse korral. Loomade puhul on näidatud, et prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab sagedasemat implantatsioonieelset ja -järgset tiinuse katkemist ning embrüo/loote hukkumist. Lisaks on teatatud erinevate väärendite, sealhulgas südame-veresoonkonna väärendite suurenenud esinemissagedusest loomadel, kellele on organogeneesi ajal manustatud prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi BETIRAL'i kasutada, kui selleks puudub ilmne vajadus. Kui BETIRAL'i 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);
- renaalset düsfunktsiooni, mis võib viia neerupuudulikkuse ja oligohüdramnioni tekkele.

Raseduse lõpus emal ja vastündinul:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, antiagregantset toimet, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste puhul;
- emakakontraktsioonide pärssimist, mis võib viia pikaleveninud sünnituseni.

Seetõttu on BETIRAL'i kasutamine raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas atseklofenak eritub inimese rinnapiima.

Radioaktiivselt märgistatud (14C) atseklofenak ei eritunud märkimisväärses koguses imetavate rottide piima.

Otsus, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada ravi BETIRAL'iga, tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja BETIRAL'iga ravimisest tulenevat kasu emale.

#### *Fertiilsus*

Nagu kõikide teadaolevalt tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibeerivate ravimite puhul, võib ka BETIRAL'i kasutamine põhjustada fertiilsuse häireid ja seda ei soovitata rasestuda proovivatele naistele. Naistel, kellel on rasestumisega raskusi või kellele tehakse viljatuseuringuid, tuleb kaaluda BETIRAL'i kasutamise lõpetamist.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiendid, kellel esineb MSPVA-de võtmise ajal pearinglus, vertiigo või teised närvisüsteemihäired, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Seedetrakt: Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. MSPVA-de kasutamisel võib tekkida peptilisi haavandeid, perforatsioone või seedetrakti verejookse, mis võivad eeskätt eakatel patsientidel lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). MSPVA-de manustamise järel on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroojast, verioksest, haavandilisest stomatiidist ja Crohni tõve ning haavandilise koliidi ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Seoses MSPVA-raviga on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Teised väga harva (< 1/10 000) esinevad MSPVA-de ravimirühmaga seostatud kõrvaltoimed on:

Neerude ja kuseteede häired – interstitsiaalne nefriit

Villilised reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Ülimalt harva on seoses MSPVA-raviga teatatud tuulerõugete ajal esinevatest tõsistest naha ja pehmete kudede nakkuslikest tüsistustest.

Järgnev on loetelu kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetest, mida on kinnitanud hilisem turuletulekujärgne kogemus või millest on teatatud turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on rühmitatud organsüsteemi klassi ja hinnangulise esinemissageduse alusel. 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Aeg-ajalt (<math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harv (<math>\geq 1/10\ 000</math> kuni <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Väga harv (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia.	Luuüdi supressioon Granulotsütopeenia Trombotsütopeenia Neutropeenia Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon (sh šokk) Ülitundlikkus	
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired				Depressioon Ebanormaalsed unenäod Unetus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus			Paresteesia Treemor Unisus Peavalu Düsgeusia (maitsetundlikkuse muutus)
Silma kahjustused			Nägemishäire	
Kõrva ja labürindi kahjustused				Vertiigo Tinnitus
Südame häired			Südamepuudulikkus	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon Hüpertensiooni süvenemine	Nahaõhetus Kuumahood Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Düspepsia Kõhuvalu Iiveldus Diarröa	Kõhupuhitus Gastriit Kõhukinnisus Oksendamine Haavandid suus	Meleena Seedetrakti haavandumine Hemorraagiline diarröa Seedetrakti verejooks	Stomatiit Hematemees Maohaavand Soole perforatsioon Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemine Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse tõus			Maksakahjustus (sh hepatiit) Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres

Naha ja nahaaluskoekahjustused		Sügelus Lööve Dermatiit Urtikaaria	Angiödeem	Purpur Ekseem Rasked mukokutaansed nahareaktsioonid (sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs)
Neerude ja kuseteede häired		Uurea sisalduse suurenemine veres Kreatiniinisalduse suurenemine veres		Nefrootiline sündroom Neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				Turse Kurnatus Krambid jalgades
Uuringud				Kehakaalu suurenemine

Atseklofenak on struktuurselt sarnane diklofenakile, samuti metaboliseerub see diklofenakiks, mille puhul paljud kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad järjekindlalt selle kasutamise seotud üldiste arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (südamelihase infarkt või insult, peamiselt suurtes annustes ja pikaajalisel kasutamisel) suurenenud riskile. Seoses atseklofenaki kasutamise on epidemioloogilised andmed näidanud ka ägeda koronaarsündroomi ja müokardiinfarkti suurenenud riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4 „Vastunäidustused“ ja „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Saadavalolevad andmed atseklofenaki üleannuse tagajärgede kohta inimesel on ebapiisavad. Sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, pearinglus, unisus ja peavalu. Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ägeda mürgistuse ravi koosneb põhiliselt vajadusel antatsiididest ja tüsistuste korral, nagu hüpotensioon, neerupuudulikkus, krambid, seedetrakti ärritus ja hingamise depressioon muust toetavast ja sümptomaatilistest ravist.

Suukaudse atseklofenaki ägeda mürgistuse ravi seisneb ravimi imendumise takistamises maoloputuse ja aktiivsöe korduva annustamise abil nii kiiresti kui võimalik pärast üleannust.

Forsseeritud diurees, dialüüs või hemoperfusioon ei ole ilmselt efektiivsed MSPVA-sid elimineerima nende ulatusliku valkudega seondumise ja laialdase metabolismi tõttu.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained.  
ATC-kood: M01AB16

Atseklofenak on mittesteroidne aine, millel on põletikuvastane ja valuvaigistav toime. Selle toimemehhanismiks peetakse prostaglandiini sünteesi pärssimist.



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Atseklofenak imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja biosaadavus on peaaegu 100%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1,25...3 tundi pärast sissevõtmist. Koos toiduga manustamisel saabub  $T_{max}$  hiljem, samas ei mõjuta see imendumise määra.

### Jaotumine

Atseklofenak seondub suurel määral valkudega (> 99,7%). Atseklofenak tungib sünoviaalvedelikku, kus kontsentratsioon saavutab ligikaudu 60% plasmakontsentratsioonist. Jaotusruumala on ligikaudu 30 liitrit.

### Eritumine

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 4...4,3 tundi. Kliirens on hinnanguliselt 5 liitrit tunnis. Ligikaudu kaks kolmandikku manustatud annusest eritub uriiniga, peamiselt konjugeeritud hüdroksümetaboliitidena. Ainult 1% suu kaudu manustatud ühekordsest annusest eritub muutumatul kujul.

Atseklofenak metaboliseeritakse tõenäoliselt CYP2C9 kaudu peamiseks metaboliidiks 4'-OH-atseklofenakiks, mille panus kliinilisse aktiivsusesse on ilmselt tähtsusetu. Paljude metaboliitide seast on leitud diklofenakki ja 4'-OH-diklofenakki.

### Patsientide erirühmad

Eakatel ei ole täheldatud atseklofenaki farmakokineetika muutusi.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on pärast ühekordse annuse manustamist täheldatud aeglasemat atseklofenaki eliminatsiooni. Korduvannuse uuringus ei leitud 100 mg üks kord päevas kasutamisel kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientide ja normaalsete uuritavate vahel farmakokineetiliste parameetrite erinevust.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud pärast ühekordset annust kliiniliselt olulisi farmakokineetika erinevusi.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teiste MSPVA-de puhul, taluvad katseloomad ka atseklofenakki halvasti. Peale selle muudavad loomade ja inimeste vahelised farmakokineetilised erinevused atseklofenaki võimaliku toksilisuse hindamise keeruliseks. Peamine sihtmärkorgan oli seedetrakt. Toksilisuse uuringud maksimaalsete talutavate annustega rottidel (atseklofenakki diklofenakiks metaboliseeriv liik) ja ahvidel (mõningane ekspositsioon muutumata kujul atseklofenakile) ei näidanud teisi toksilisi toimeid kui need, mida sageli täheldatakse MSPVA-de puhul.

Loomkatsed näitavad, et rottidel ei ilmnenud teratogeneesi, kuigi süsteemne ekspositsioon oli väike, ja küülikutel põhjustas ravi atseklofenakiga (10 mg/kg päevas) mõnedel loodetel mitmeid morfoloogilisi muutusi.

Hiirte (süsteemne ekspositsioon atseklofenakile ei ole teada) ja rottidega (metabolism diklofenakiks) tehtud kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kartsinogeenset toimet ja atseklofenak oli genotoksilisuse testides negatiivne.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Tableti sisu:*

Glütserooldistearaat

Naatriumkroskarmelloos

Povidoon K-30  
Mikrokristalliline tselluloos

*Tableti kate:*

Makrogoolstearaat  
Titaandioksiid (E 171)  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüpromelloos

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20, 60 õhukese polümeerikattega tabletti PA/Al/PVC//Al blistris ja pappkarbis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

746111

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.06.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.11.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2020